



⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 3829594 A1

⑤ Int. Cl. 5:
C07K 5/04

C 07 D 261/02
C 07 D 213/56
C 07 D 413/06
C 07 D 413/14
C 07 D 417/12
C 07 D 417/14
A 61 K 37/02
// (C07D 261/02.
333:20.283:02,227:00.
249:02,231:12,233:64.
521:00)C07C 101/18

NEW RENIN INHIBITOR PEPTIDE DERIVS. + CON TG.
4-AMINO-2-HYDROXY-BUTYLAMINE GP.

⑥ Anmelder:

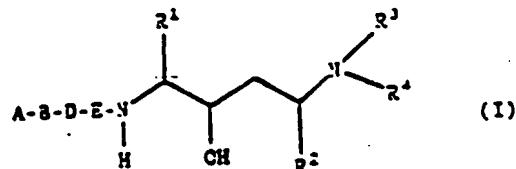
Bayer AG, 5090 Leverkusen, DE

⑦ Erfinder:

Benz, Günter, Dipl.-Chem. Dr., 5620 Velbert, DE;
Henning, Rolf, Dipl.-Chem. Dr.; Stasch,
Johannes-Peter, Dipl.-Chem. Dr., 5600 Wuppertal,
DE; Knorr, Andreas, Dr., 4006 Erkrath, DE

④ Neue Renininhibitoren, Verfahren zur Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln

Die Erfindung betrifft neue renininhibitatorische Peptide der
allgemeinen Formel I



in welcher A, B, D, E, R¹, R², R³ und R⁴ die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben. Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere in kreislaufbeeinflussenden Arzneimitteln.

DE 3829594 A1

084133

DE 3829594 A1

Beschreibung

4 Die Erfindung betrifft neue reninhibitatorische Peptide, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere in kreislaufbeeinflussenden Arzneimitteln.

5 Renin ist ein proteolytisches Enzym, das überwiegend von den Nieren produziert und ins Plasma sezerniert wird. Es ist bekannt, daß Renin in vivo vom Angiotensinogen das Dekapeptid Angiotensin I abspaltet. Angiotensin I wiederum wird in der Lunge, den Nieren oder anderen Geweben zu dem blutdrucksteigernden Oktapeptid Angiotensin II abgebaut. Die verschiedenen Effekte des Angiotensin II wie Vasokonstriktion, Na^+ -Retention in der Niere, Aldosteronfreisetzung in der Nebenniere und Tonuserhöhung des sympathischen Nervensystems

10 wirken synergistisch im Sinne einer Blutdruckerhöhung.

11 Die Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems kann durch die Hemmung der Aktivität von Renin oder dem Angiotensin-Konversionsenzym (ACE) sowie durch Blockade von Angiotensin II-Rezeptoren pharmakologisch manipuliert werden. Die Entwicklung von oral einsetzbaren ACE-Hemmern hat somit zu neuen Antihypertensiva geführt (vgl. DOS 36 28 650, Am. J. Med. 77, 690, 1984).

15 Ein neuerer Ansatz ist es, in die Renin-Angiotensin-Kaskade zu einem früheren Zeitpunkt einzugreifen, nämlich durch Inhibition der hochspezifischen Protease Renin.

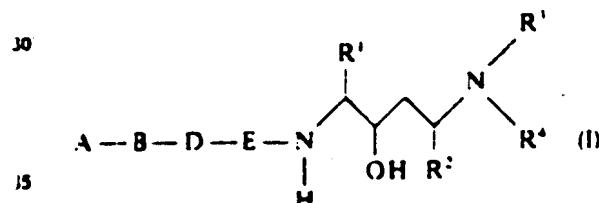
16 Bisher wurden verschiedene Arten von Reninhibitoren entwickelt: Reninspezifische Antikörper, Phospholipide, Peptide mit der N-terminalen Sequenz des Prorenins, synthetische Peptide als Substratanaloga und modifizierte Peptide. Bei vielen Reninhibitoren wird ferner die Leu/Val-Gruppe durch Statin oder durch

20 isostere Dipeptide ersetzt (vgl. EP-A-20 163 273).

21 Außerdem werden in der PCT WO 88/02374 Rininhibitoren umfaßt, die als proteasestabilen zentralen Mittelteil retroisostere Dipeptideinheiten enthalten. Retroisostere Dipeptide besitzen eine kopfständige Amino-gruppe; die Kupplung zu C-terminalen Aminosäuren führt zu einer Umkehrung der Amidfunktion (Retroamid).

25 Über das erfundungsgemäße Verfahren wurden neue Reninhibitoren gefunden, die überraschenderweise eine hohe Selektivität gegenüber humanem Renin eine hohe Stabilität gegenüber enzymatischem Abbau und eine gute orale Wirksamkeit besitzen.

Die Erfindung betrifft Peptide der allgemeinen Formel (I)



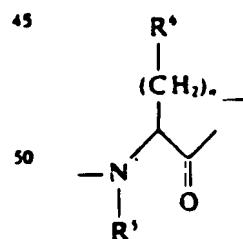
in welcher

A — für Wasserstoff oder

40 — für C_1-C_6 -Alkyl oder C_1-C_6 -Alkylcarbonyl steht oder
— eine Aminoschutzgruppe bedeutet.

B — für eine direkte Bindung steht oder

— für eine Gruppe der Formel



55 worin

R^3 — Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, Phenyl oder eine Aminoschutzgruppe bedeutet.

n — eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet

R^4 — Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Carboxy, C_1-C_6 -Alkoxy carbonyl oder Mercaptoethyl oder eine Gruppe der Formel

60 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{R}'$

bedeutet, wobei

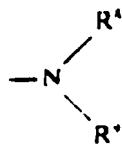
R' — für Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, Phenylsulfonyl, C_1-C_6 -Alkylsulfonyl steht oder

65 — für eine Aminoschutzgruppe steht, oder

R^6 — Phenyl, Naphthyl, Guanidinomethyl, Methylthiomethyl, Halogen, Indolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Triazolyl oder Pyrazolyl bedeutet, das gegebenenfalls durch R' substituiert ist, worin

R' die oben angegebene Bedeutung hat oder

• R^1 — für Aryl steht, das bis zu dreifach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, C_1-C_6 -Alkylbenzyloxy, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy, Nitro oder durch eine Gruppe der Formel



5

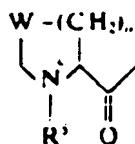
worin

 R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und— für Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkylsulfonyl, Aryl, Aralkyl, Tulylsulfonyl, Acetyl, Benzoyl oder

15

— für eine Aminoschutzgruppe stehen oder

B — für einen Rest



20

worin

25

 o — eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet

W — für Methylen, Hydroxymethylen, Ethylen oder Schwefel steht

 R^5 — die oben angegebene Bedeutung hat

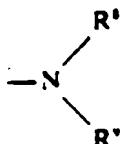
30

D — die oben angegebene Bedeutung von B hat und mit diesem gleich oder verschieden ist

E — die oben angegebene Bedeutung von B hat und mit diesem gleich oder verschieden ist

 R^1 — für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen steht, das substituiert sein kann durch: Halogen, Cyano, Hydroxy, Nitro, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl, das seinerseits substituiert sein kann durch C_1-C_6 -Alkyl, Nitro, Cyano oder Halogen oder

35

— für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das bis zu 4fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Hydroxy, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Phenyl oder durch eine Gruppe

40

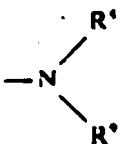
worin

45

 R^8 und R^9 die oben angegebene Bedeutung haben R^2 — Wasserstoff bedeutet oder

— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatome steht, daß gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, durch eine Gruppe

50



55

worin

60

 R^8 und R^9 die oben angegebene Bedeutung haben— oder durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl das seinerseits substituiert sein kann durch Hydroxy, Halogen, Nitro oder C_1-C_6 -Alkyl

65

— für gesättigtes oder ungesättigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht oder

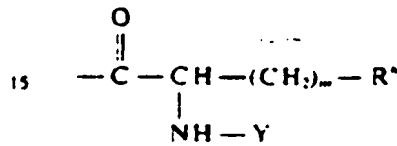
— für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, Cyano, Nitro, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_6 -Alkylsulfonyl oder C_1-C_6 -Alkoxycarbonyl R^1 und R^4 gleich oder verschieden sind und

65

— für Wasserstoff stehen oder

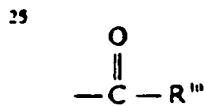
— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatome stehen, das gegebenenfalls substitu-

- steht ist durch Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Heteroaryl oder Phenyl, das seinerseits substituiert sein kann durch Nitro, Cyano, Halogen, C₁—C₆-Alkyl, C₁—C₆-Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy oder
 - für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen stehen oder
 - Adamantyl bedeuten oder
 - für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls substituiert ist durch Hydroxy, Cyano, Nitro, C₁—C₆-Alkyl, C₁—C₆-Alkoxy, Carboxy, C₁—C₆-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenylsulfonyl, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy oder
 - für Formyl oder C₁—C₆-Acyl stehen oder
 - für eine Gruppe der Formel



stehen, worin

- 20 m — für eine Zahl 0, 1, 2, 4 oder 4 steht.
- R* — die oben angegebene Bedeutung hat und
- Y — für eine Aminoschutzgruppe steht oder
- für einen Rest der Formel



30 worin

R¹⁰ — für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Aryl oder Heteroaryl substituiert ist sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

Aminoschutzgruppe steht im Rahmen der Erfindung für die üblichen in der Peptid-Chemie verwendeten Aminoschutzgruppen.

Hierzu gehören bevorzugt:

Benzylloxycarbonyl, 4-Brombenzylloxycarbonyl, 2-Chlorbenzylloxycarbonyl, 3-Chlorbenzylloxycarbonyl, Dichlorbenzylloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzylloxycarbonyl, 3,5-Dimethoxybenzylloxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzylloxycarbonyl, 4-Methoxybenzylloxycarbonyl, 4-Nitrobenzylloxycarbonyl, 2-Nitrobenzylloxycarbonyl, 2-Nitro-4,5-dimethoxybenzylloxycarbonyl, 3,4,5-Trimethoxybenzylloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert-Butoxycarbonyl, Pentoxy carbonyl, Isopentoxy carbonyl, Hexoxycarbonyl, Cyclohexoxycarbonyl, Octoxycarbonyl, 2-Ethylhexoxycarbonyl, 2-Iodhexoxycarbonyl, 2-Brommethoxycarbonyl, 2-Chlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlor-tert-butoxycarbonyl, Benzhydryloxy carbonyl, Bis-(4-methoxyphenyl)methoxycarbonyl, Phenacyloxycarbonyl, 2-Trimethylsilylethoxycarbonyl, 2-(Di-n-butyl-methylsilyl)ethoxycarbonyl, 2-Triphenylsilylethoxycarbonyl, 2-(Dimethyl-tert-butylsilyl)ethoxycarbonyl, Menthoxycarbonyl, Vinyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Phenoxy carbonyl, Tolyloxycarbonyl, 2,4-Dinitrophenoxycarbonyl, 4-Nitrophenoxycarbonyl, 2,4,5-Trichlorphenoxy carbonyl, Naphthylloxycarbonyl, Fluorenyl-9-methoxycarbonyl, Valeroyl, Isovaleroyl, 50 Butyryl, Ethylthiocarbonyl, Methylthiocarbonyl, Butylthiocarbonyl, tert-Butylthiocarbonyl, Phenylthiocarbonyl, Benzylthiocarbonyl, Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, Propylaminocarbonyl, iso-Propylaminocarbonyl, Formyl, Acetyl, Propionyl, Pivaloyl, 2-Chloracetyl, 2-Bromacetyl, 2-Iodacetyl, 2,2,2-Trifluoracetyl, 2,2,2-Trichloracetyl, Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Methoxybenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, Naphthylcarbonyl, Phenoxyacetyl, Adamantylcarbonyl, Dicyclohexylphosphoryl, 55 Diphenylphosphoryl, Dibenzylphosphoryl, Di-(4-nitrobenzyl)-phosphoryl, Phenoxyphenylphosphoryl, Diethylphosphinyl, Diphenylphosphinyl, Phthaloyl, Phthalimido oder Benzylloxymethylen.

Besonders bevorzugte Aminoschutzgruppen sind

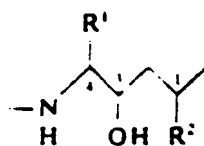
Benzylloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzylloxycarbonyl, 3,5-Dimethoxybenzylloxycarbonyl, 4-Methoxybenzylloxycarbonyl, 4-Nitrobenzylloxycarbonyl, 2-Nitrobenzylloxycarbonyl, 3,4,5-Trimethoxybenzylloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert-Butoxycarbonyl, Cyclohexoxycarbonyl, Hexoxycarbonyl, Octoxycarbonyl, 2-Bromethoxycarbonyl, 2-Chlorethoxycarbonyl, Phenoxyacetyl, Naphthylcarbonyl, Adamantylcarbonyl, Phthaloyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlor-tert-butoxycarbonyl, Menthoxycarbonyl, Vinyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Phenoxy carbonyl, 4-Nitrophenoxycarbonyl, 5 Fluorenyl-9-methoxycarbonyl, Formyl, Acetyl, Propionyl, Pivaloyl, 2-Chloracetyl, 2-Bromacetyl, 2,2,2-Trifluoracetyl, 2,2,2-Trichloracetyl, Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Methoxybenzoyl, 4-Nitrobenzoyl oder Isovaleroyl oder Benzylloxymethylen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), haben mehrere asymmetrische Kohlen-

wasserstoffe. Sie können unabhängig voneinander in der D- oder der L-Form vorliegen. Die Erfindung umfaßt die optischen Antipoden ebenso wie die Isomerengemische oder Racemate.

Bevorzugt liegen die Gruppen B, D und E unabhängig voneinander in der optisch reinen, bevorzugt in der L-Form vor.

Die Gruppe der Formel



kann abhängig von der Definition der Reste bis zu 3 asymmetrische Kohlenstoffatome besitzen, die unabhängig voneinander in der R- oder S-Konfiguration vorliegen können. Bevorzugt liegt diese Gruppe in der 3S, 4S-Konfiguration, 3R, 4S-Konfiguration, wenn R² für Wasserstoff steht, in der 1R, 3S, 4S-Konfiguration, 1R, 3R, 4S-Konfiguration 1S, 3R, 4S-Konfiguration oder in der 1S, 3S, 4S-Konfiguration vor, wenn R² verschieden von Wasserstoff ist.

Besonders bevorzugt ist die 3S, 4S-Konfiguration und die 1S, 3S, 4S-Konfiguration.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in Form ihrer Salze vorliegen. Dies können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen sein. Zu den Säureadditionsprodukten gehören bevorzugt Salze mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder mit Carbonsäuren wie Essigsäure, Propionsäure, Oxalsäure, Glykolsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Hydroxymaleinsäure, Methylmaleinsäure, Fumarsäure, Adipinsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Benzoësäure, Zimtsäure, Milchsäure, Ascorbinsäure, Salicylsäure, 2-Acetoxybenzoësäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, oder Sulfonsäuren wie Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Naphthalin-2-sulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

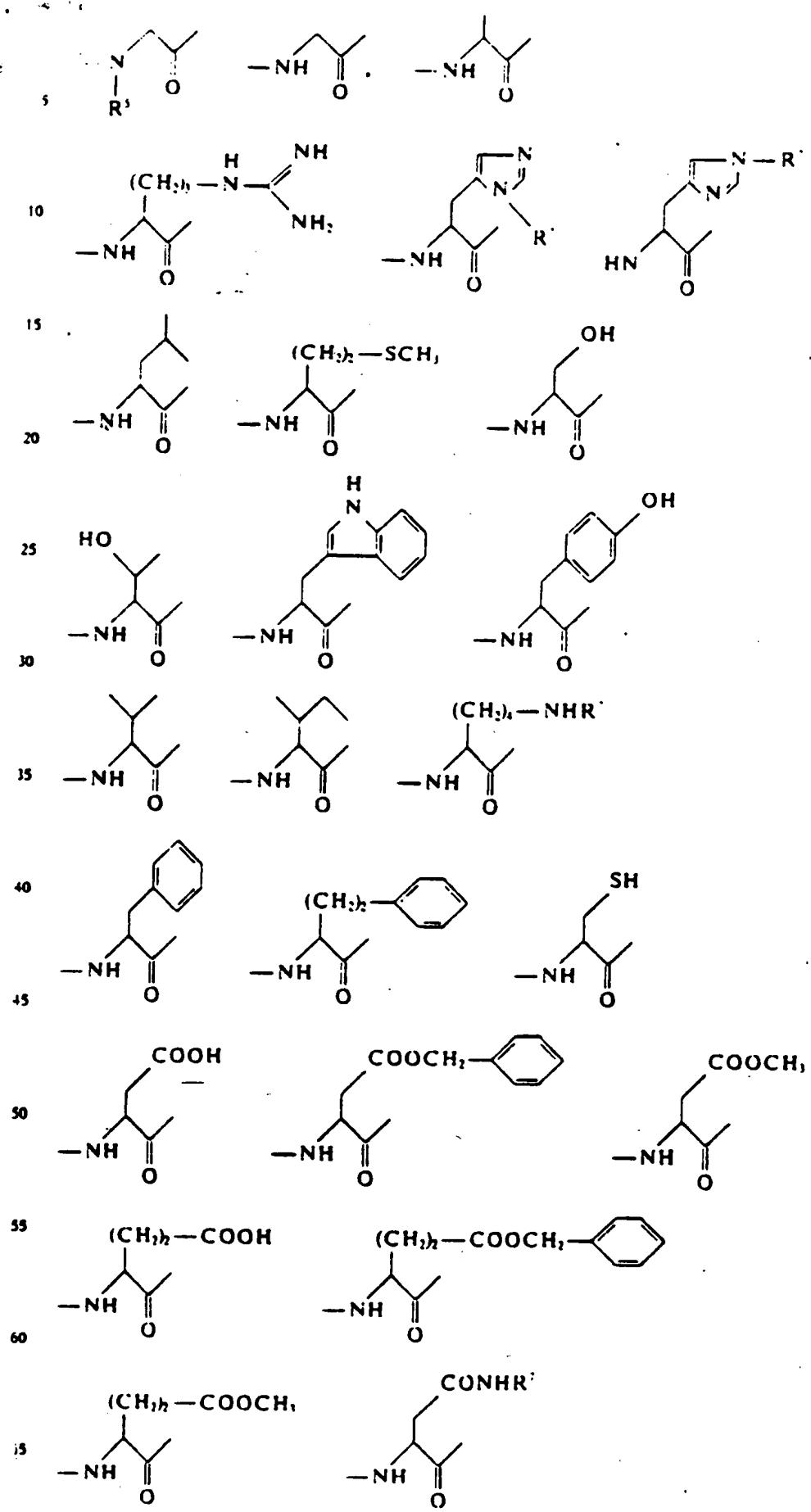
Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind solche, in denen

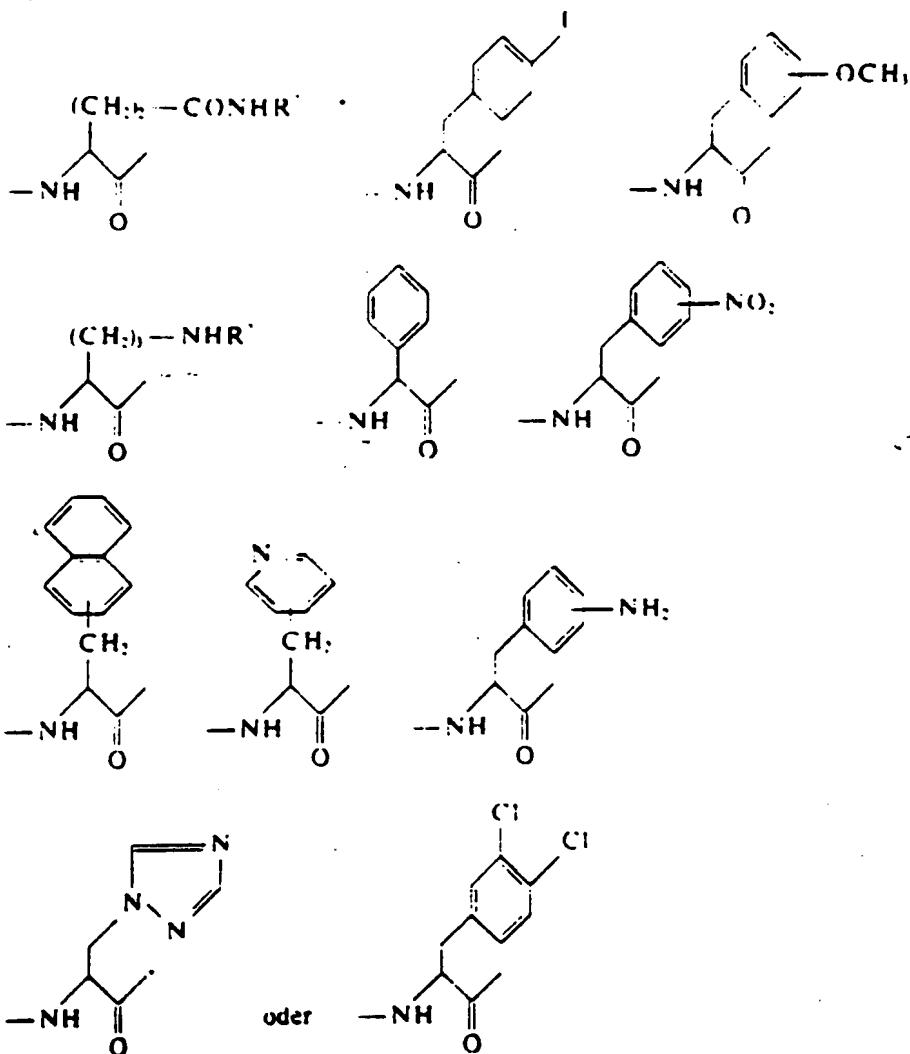
- A — für Wasserstoff oder
- für C₁—C₆-Alkyl oder C₁—C₆-Alkylcarbonyl steht oder
- eine Aminoschutzgruppe bedeutet

- B — für eine direkte Bindung oder
- für einen Rest der Formel

251

90084133





steht
in ihrer D-Form, L-Form oder als D,L-Isomerengemisch, bevorzugt in der L-Form.

worin

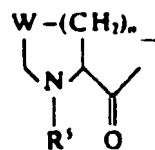
R' — für Wasserstoff, C₁—C₄-Alkyl, Phenylsulfonyl, C₁—C₄-Alkylsulfonyl oder — für eine Aminoschutzgruppe

steht

B — für einen Rest

45

49



steht, worin

R³ — Wasserstoff, C₁—C₆-Alkyl, Phenyl oder eine Aminoschutzgruppe bedeutet,

o — eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet

W — für Methylen steht

in ihrer L-Form, D-Form oder als D,L-Isomerengemisch und

D und E gleich oder verschieden sind und die gleiche Bedeutung wie B haben und mit diesem gleich oder verschieden sind.

R¹ — für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls

substituiert ist durch Halogen, Hydroxy, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl oder

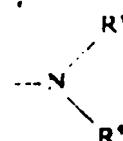
— für Phenyl steht, das bis zu 3fach substituiert ist durch C₁—C₃-Alkyl, C₁—C₃-Alkoxy, Hydroxy, Nitro oder

durch eine Gruppe der Formel

53

60

65



worin

 R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und10 für Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, Phenyl oder für eine Aminoschutzgruppe stehen R^2 — für Wasserstoff steht oder— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls substituiert ist durch Phenyl, das seinerseits substituiert sein kann durch Halogen, Nitro oder C_1-C_3 -Alkyl oder

— für gesättigtes oder ungesättigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen steht oder

15 — für Phenyl steht, das gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, Nitro, C_1-C_3 -Alkyl, C_1-C_3 -Alkoxy oder C_1-C_3 -Alkoxy carbonyl und R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und

— Wasserstoff bedeuten oder

— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls substituiert ist durch Hydroxy, Nitro, Phenyl, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl oder

20 — Adamantyl bedeuten oder

— für Phenyl stehen das gegebenenfalls substituiert ist durch Hydroxy, C_1-C_3 -Alkyl, C_1-C_3 -Alkoxy, C_1-C_3 -Alkoxy carbonyl oder

— für Formyl stehen oder

25 — für eine Gruppe der Formel



worin

35 m — eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet R^6 — Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Carboxy oder eine Gruppe $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{R}^7$ bedeutet

wobei

 R^7 — Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl bedeutet oder

40 — für eine Aminoschutzgruppe steht.

 R^9 — Guanidinomethyl, Methylthiomethyl, Halogen, Indolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Triazolyl oder Pyrazolyl bedeutet, das gegebenenfalls substituiert ist durch R^7 .

worin

R⁷ — die oben angegebene Bedeutung hat oder

45 — für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2fach substituiert ist durch Halogen, Hydroxy oder Nitro

Y — für eine Aminoschutzgruppe steht oder

— für einen Rest der Formel



worin

55 R^{10} — für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis 6 Kohlenstoffatomen steht, gegebenenfalls durch Phenyl oder Heteroaryl substituiert ist.

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind solche, in denen

A — für Wasserstoff oder

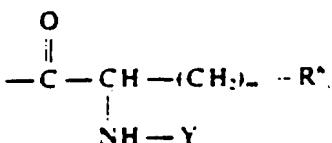
60 — für C_1-C_4 -Alkyl oder C_1-C_4 -Alkylcarbonyl steht oder

— für eine Aminoschutzgruppe steht, vorzugsweise aus der Reihe Benzylloxycarbonyl, 4-Methoxybenzylloxycarbonyl, 4-Nitrobenzylloxycarbonyl, 3,4,5-Trimethoxybenzylloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, tert-Butoxycarbonyl, 2-Bromethoxycarbonyl, 2-Chlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Phenoxy carbonyl, 4-Nitrophenoxy carbonyl, Fluorenyl-S-methoxycarbonyl, Acetyl, Pivaloyl, Phthaloyl, 2,2,2-Trichloracetyl, 2,2,2-Trifluoracetyl, Benzoyl, 4-Nitrobenzoyl, Phthalimido, Benzylloxymethylen oder Tosyl.

B — für eine direkte Bindung steht oder

— für Glycyl (Gly), Alanyl (Ala), Arginyl (Arg), Histidyl (His), Leucyl (Leu), Isoleuyl (Ile), Seryl (Ser), Threonyl

- (Thr), Tryptophyl (Trp), Tyrosyl (Tyr), Valyl (Val), Lysyl (Lys), (gegebenenfalls mit Aminoschutzgruppe oder mit Methylsubstitution am Stickstoff), Phenylalanyl (Phe), 2- oder 3-Nitrophenylalanyl, 2-, 3- oder 4-Aminophenylalanyl, Naphthylalanin oder Pyridylalanyl (gegebenenfalls mit Aminoschutzgruppe) in ihrer L-Form oder D-Form oder
 - für D- oder L-Prolyl (Pro) steht und
- D und E gleich oder verschieden sind und die gleiche Bedeutung wie B haben und mit diesem gleich oder verschieden sind
- R¹ — für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls substituiert ist durch Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl
- R² — für Wasserstoff steht oder
 - für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls substituiert ist durch Phenyl, oder
 - für Cyclohexenyl oder Cyclohexyl steht oder
 - für Phenyl steht, das gegebenenfalls substituiert ist durch Fluor, Chlor, Nitro, Methyl oder Methoxy
- R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und
 - Wasserstoff bedeuten oder
 - für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls substituiert ist durch Thenyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl oder
 - Adamantyl bedeuten oder
 - für Phenyl stehen oder
 - Formyl bedeuten oder
 - für eine Gruppe der Formel

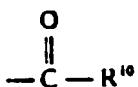


stehen, worin

m — eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet

R^{*} — für Wasserstoff oder C₁—C_n-Alkyl steht und

Y — für eine Aminoschutzgruppe steht oder — für einen Rest der Formel



steht, worin

R¹⁰ — für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Pyridyl substituiert ist

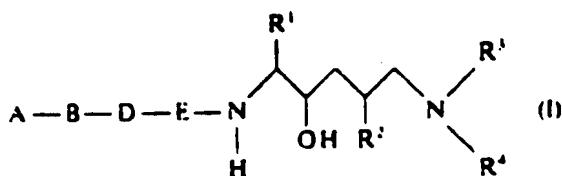
sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit salzbildenden Gruppen können in an sich bekannter Weise hergestellt werden z. B. durch Umsetzung der erfindungsgemäßen Verbindungen die saure Gruppen enthalten, mit entsprechenden Basen oder durch Umsetzung der erfindungsgemäßen Verbindungen, die basische Gruppen enthalten mit entsprechenden Säuren, jeweils bevorzugt mit den oben aufgeführten Basen bzw. Säuren.

Stereoisomerengemische, insbesondere Diastereomerengemische, können in an sich bekannter Weise, z. B. durch fraktionierte Kristallisation oder Chromatographie in die einzelnen Isomere aufgetrennt werden.

Racemate können in an sich bekannter Weise, z. B. durch Überführung der optischen Antipoden in Diastereomere gespalten werden.

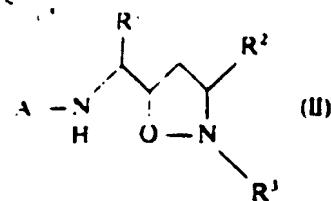
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

A, B, D, E, R¹, R², R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben erhält man.

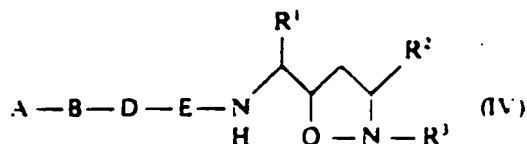
indem man bei Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



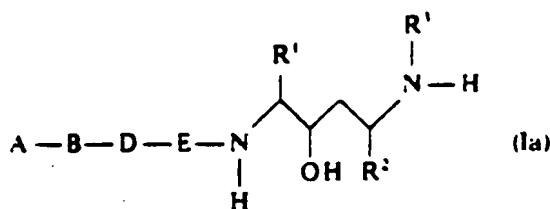
in welcher
A, R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben
entweder

[A] zunächst die Schutzgruppe A abspaltet und in einem 2. Schritt mit Verbindungen der allgemeinen
Formel (III)
A—B—D—E—OH (III)

in welcher
A, B, D und E die oben angegebene Bedeutung haben
zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



in welcher
A, B, D, E, R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben
umsetzt,
anschließend durch Hydrogenolyse unter Öffnung des Rings zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



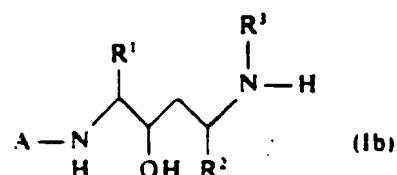
in welcher
A, B, D, E, R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben.
reduziert,
und im folgenden Schritt mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



in welcher
R⁴ die oben angegebene Bedeutung hat umsetzt

oder indem man

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (II) zuerst zu den Aminoalkoholen der allgemeinen Formel (Ib)

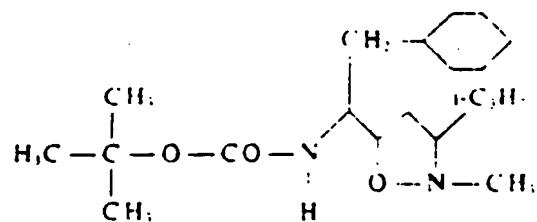


reduziert, anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V) umsetzt und das Peptidfragment der
allgemeinen Formel (III) nach der oben angegebenen Methode einführt.

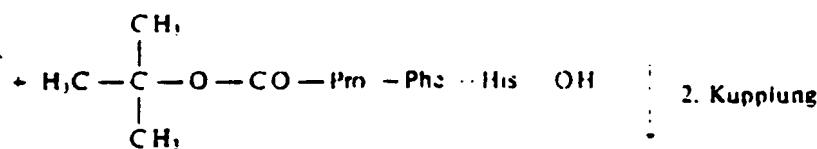
Je nach Art der Ausgangsverbindungen können die Synthesen durch folgende Reaktionsschemata beispielhaft

belegt werden:

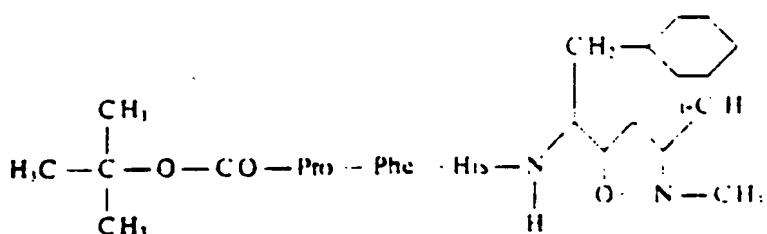
[A]



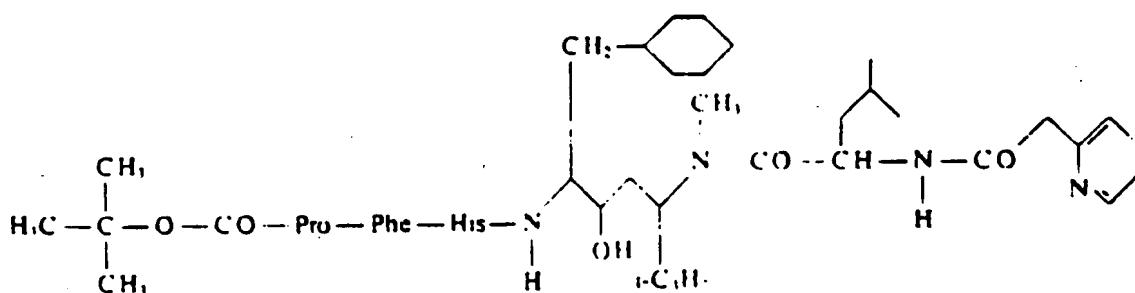
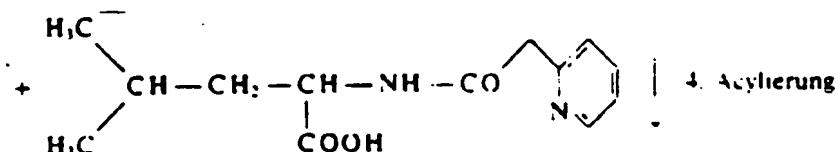
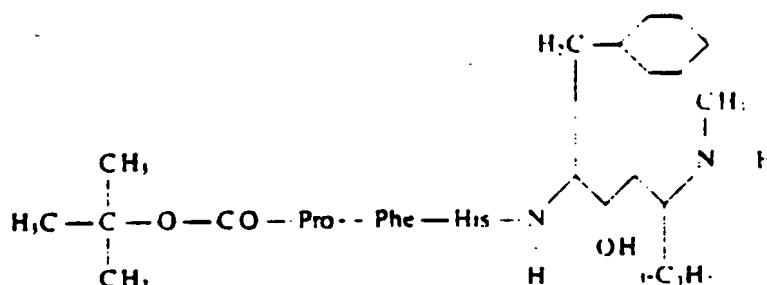
1. Spaltung der Schutzgruppe



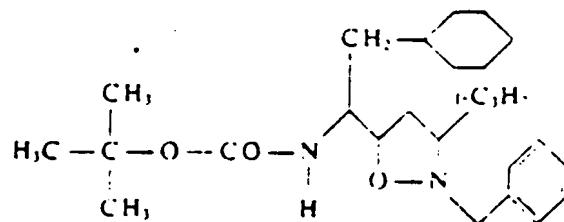
2. Kupplung



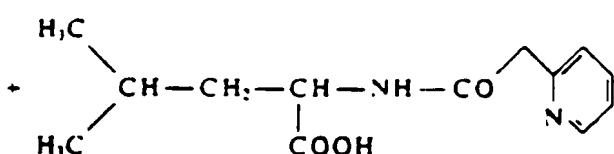
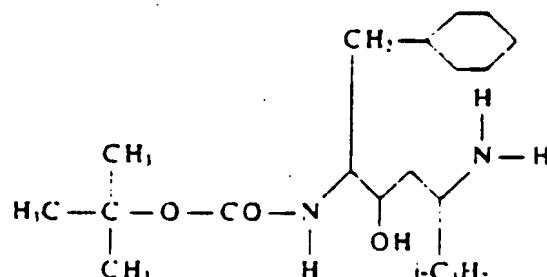
3. Reduktion



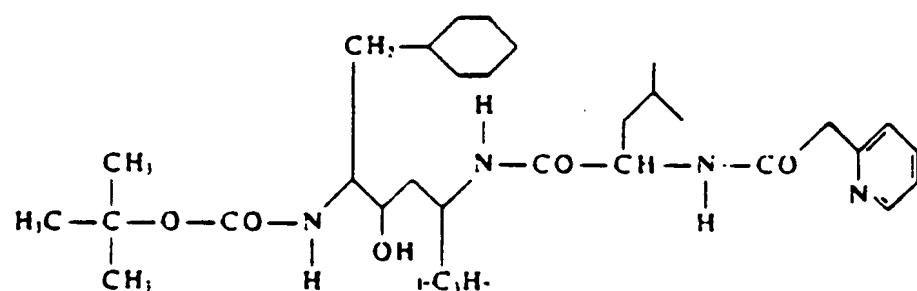
111



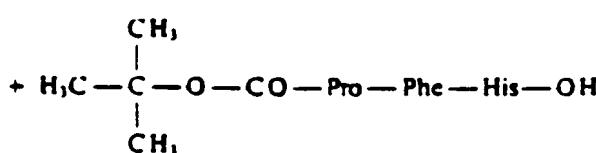
I. Reduktion



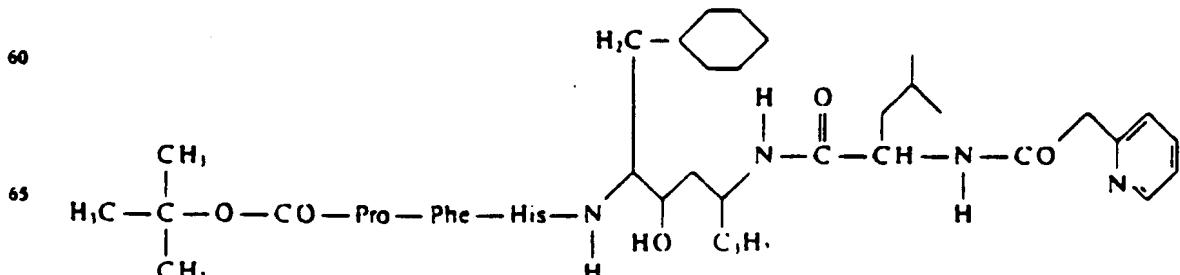
2. Acylierung



3. Spaltung der Schutzgruppe HCl/Dioxan



Kupplung



Als Lösemittel eignen sich die üblichen inerten Lösemittel, die sich unter den jeweils gewählten Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Wasser oder organische Lösemittel wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Ether wie Diethylether, Glykolmono- oder Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Cyclohexan oder Erdölfractionen oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenwasserstoff, oder Aceton, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Essigester, Pyridin, Triethylamin oder Picoline. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Besonders bevorzugt ist Dioxan.

5

Üblicherweise wird das Verfahren in Gegenwart geeigneter Löse- bzw. Verdünnungsmittel, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Hilfsstoffes oder Katalysators in einem Temperaturbereich von -80°C bis 300°C bevorzugt von -30°C bis 200°C bei normalem Druck durchgeführt. Ebenso ist es möglich, bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

10

Als Hilfsstoffe werden bevorzugt Kondensationsmittel eingesetzt, die auch Basen sein können, insbesondere wenn die Carboxylgruppe als Anhydrid aktiviert vorliegt. Bevorzugt werden hier die üblichen Kondensationsmittel wie Carbodiimide z. B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid Hydrochlorid, oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfonat oder 2-tert-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydropyridin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Benzotriazolylmethoxy-tris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat, oder als Basen Alkalicarbonate z. B. Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z. B. Triethylamin, N-Ethylmorpholin oder N-Methylpiperidin eingesetzt.

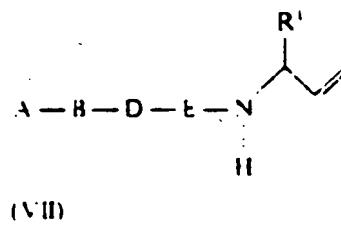
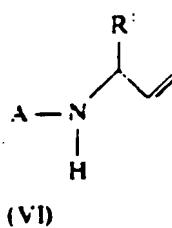
15

Die Reduktion kann entweder mit Katalysatoren wie Palladiumhydroxid oder Palladium/Kohlenstoff oder über eine katalytische Transfer Hydrierung in an sich bekannter Weise durchgeführt werden (vgl. Tetrahedron 41, 3479 (1985), 3463 (1985), Synthesis 1987, 53).

20

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) und (IV) sind neu und können hergestellt werden indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) und (VII)

25

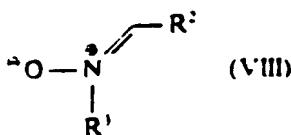


30

35

in welcher
A, B, D, E und R' die oben angegebene Bedeutung haben
in einer Cycloadditionsreaktion mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

40



45

in welcher
R² und R' die oben angegebene Bedeutung haben
umgesetzt.

50

Als Lösemittel eignen sich die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, n-Butanol oder Ether, wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykolmono- oder Diethylether oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol oder Erdölfractionen oder Essigsäure-n-butylester. Bevorzugt sind n-Butanol, Dioxan, Essigsäure-n-butylester, Toluol, Xylol oder Mesitylen.

55

Die Reaktion kann in einem Temperaturbereich von 0°C – 250°C bevorzugt bei 100°C – 170°C und bei normalem oder erhöhtem Druck durchgeführt werden.

60

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) und (VII) sind an sich bekannt oder können nach üblicher Methode hergestellt werden [Chem. Pharm. Bull. 30, 1921 (1982), Chem. Pharm. Bull. 23, 3106 (1975), J. Org. Chem. 47, 3016 (1982)].

65

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) sind an sich bekannt oder können nach üblichen Methoden hergestellt werden (J. J. Tufariello in 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Vol. 2, Ed. A. Padwa, p. 83–168, John Wiley (1984), R. Huisgen, H. Seidel, J. Bruning, Chem. Ber. 102, 1102 (1969)).

65

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) können durch Umsetzung eines entsprechenden Bruchstücks, bestehend aus einer oder mehreren Aminosäuregruppierungen, mit einer freien, gegebenenfalls in aktiver Form vorliegenden Carboxylgruppe mit einem komplementierenden Bruchstück, bestehend aus einer oder

• mehreren Aminosäuregruppierungen, mit einer Aminogruppe, gegebenenfalls in Aktivierter Form, herstellt, und diesen Vorgang gegebenenfalls so oft mit entsprechenden Bruchstücken wiederholt, bis man die gewünschten Peptide der allgemeinen Formel (III) hergestellt hat, anschließend gegebenenfalls Schutzgruppen abspaltet oder gegen andere Schutzgruppen austauscht.

5 Aktivierte Carboxylgruppen sind hierbei bevorzugt: Carbonsäureazide (erhältlich z. B. durch Umsetzung von geschützten oder ungeschützten Carbonsäurehydraziden mit salpetriger Säure, deren Salzen oder Alkylnitriten (z. B. Isoamylnitrit), oder ungesättigte Ester, insbesondere Vinylester, (erhältlich z. B. durch Umsetzung eines entsprechenden Esters mit Vinylacetat), Carbamoylvinylester (erhältlich z. B. durch Umsetzung einer entsprechenden Säure mit einem Isoxazoliumreagenz), Alkoxyvinylester (erhältlich z. B. durch Umsetzung der entsprechenden Säuren mit Alkoxyacetylenen, bevorzugt Ethoxyacetylen), oder Amidinoester, z. B. N,N'- bzw. N,N-disubstituierte Amidinoester (erhältlich z. B. durch Umsetzung der entsprechenden Säure mit einem N,N'-disubstituierten Carbodiimid (bevorzugt Dicyclohexylcarbodiimid, Diisopropylcarbodiimid oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid) oder mit einem N,N-disubstituierten Cyanamid, oder Arylester, insbesondere durch elektronenanziehende Substituenten substituierte Phenylester, z. B. 4-Nitrophenyl-, 4-Methylsulfonylphenyl-, 2,4,5,6-Pentachlorphenyl-, 4-Phenyldiazophenylester (erhältlich z. B. durch Umsetzung der entsprechenden Säure mit einem entsprechend substituierten Phenol, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Kondensationsmittels wie z. B. N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, Diisopropylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid, Isobutylchloroformat, Propanphosphonsäureanhydrid), Benzotriazolyloxytris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder Cyanmethylester (erhältlich z. B. durch Umsetzung der entsprechenden Säure mit Chloracetonitril in Gegenwart einer Base), oder Thioester, insbesondere Nitrophenylthioester (erhältlich z. B. durch Umsetzung der entsprechenden Säure mit Nitrothiophenolen, gegebenenfalls in Gegenwart von Kondensationsmitteln wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, Diisopropylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid, Isobutylchloroformat, Propanphosphonsäureanhydrid, Benzotriazolyloxytris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat), oder Amino- bzw. Amidooester (erhältlich z. B. durch Umsetzung der entsprechenden Säure mit einer N-Hydroxyamino- bzw. N-Hydroxyamido-Verbindung, insbesondere N-Hydroxy-succinimid, N-Hydroxypiperidin, N-Hydroxy-phthalimid, N-Hydroxy-5-norbornen-2,3-dicarbonsäureimid oder 1-Hydroxybenzotriazol, gegebenenfalls in Anwesenheit von Kondensationsmitteln wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, Diisopropylcarbodiimid oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid, Isobutylchloroformat oder n-Propanphosphonsäureanhydrid), oder Anhydride von Säuren, bevorzugt symmetrische oder unsymmetrische Anhydride der entsprechenden Säuren, insbesondere Anhydride mit anorganischen Säuren (erhältlich z. B. durch Umsetzung der entsprechenden Säure mit Thionylchlorid, Phosphortetraoxid oder Oxalylchlorid), oder Anhydride mit Kohlensäurehalbderivaten z. B. Kohlensäuremethyl-alkylhalbester (erhältlich z. B. durch Umsetzung der entsprechenden Säure mit Halogenameisensäureniedrigalkylestern, z. B. Chlorameisensäuremethyleneester, -ethylester, -propylester, -isopropylester, -butylester oder -isobutylester oder mit 1-Niedrigalkoxycarbonyl-2-niedrigalkoxy-1,2-dihydro-chinolin, z. B. 1-Methoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin), oder Anhydride mit Dihalogenphosphorsäuren (erhältlich z. B. durch Umsetzung der entsprechenden Säure mit Phosphoroxychlorid), oder Anhydride mit Phosphorsäurederivaten oder Phosphorigsäurederivaten, (z. B. Propanphosphonsäureanhydrid, H. Wissmann und H. J. Kleiner, Angew. Chem. Int. Ed. 19, 133 (1980)) oder Anhydride mit organischen Carbonsäuren (erhältlich z. B. durch Umsetzung der entsprechenden Säuren mit einem gegebenenfalls substituierten Niederalkan- oder Phenylalkancarbonsäurehalogenid, insbesondere Phenylessigsäure, Pivalinsäure- oder Trifluoressigsäurechlorid), oder Anhydride mit organischen Sulfonsäuren (erhältlich z. B. durch Umsetzung eines Alkalalisatzes einer entsprechenden Säure mit einem Sulfonsäurehalogenid, insbesondere Methan-, Ethan-, Benzol- oder Toluulsulfonsäurechlorid), oder symmetrische Anhydride (erhältlich z. B. durch Kondensation entsprechender Säuren, gegebenenfalls in Gegenwart von Kondensationsmitteln wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, Diisopropylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid, Isobutylchloroformat, Propanphosphonsäureanhydrid oder Benzotriazolyloxytris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat).

55 Reaktionsfähige cyclische Amide sind insbesondere Amide mit fünfgliedrigen Heterocyclen mit 2 Stickstoffatomen und gegebenenfalls aromatischem Charakter, bevorzugt Amide mit Imidazolen oder Pyrazolen (erhältlich z. B. durch Umsetzung der entsprechenden Säuren mit N,N'-Carbonyldiimidazol oder — gegebenenfalls in Gegenwart von Kondensationsmitteln wie z. B. N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Diisopropylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid, Isobutylchloroformat, Propanphosphonsäureanhydrid, Benzotriazolyloxytris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat- mit z. B. 3,5-Dimethyl-pyrazol, 1,2,4-Triazol oder Tetrazol).

60 Die eingesetzten Aminosäuren in der Definition B, D und E sind bekannt oder können nach bekannten Methoden erhalten werden bzw. sind natürlich vorkommende Aminosäuren (Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie" Band XV/1 und 2).

65 In vitro Test

Die inhibitorische Stärke der erfundungsgemäßen Peptide gegen endogenes Renin vom Humanplasma wird in vitro bestimmt. Gepooltes Humanplasma wird unter Zusatz von Ethyldiamintetraessigsäure (EDTA) als Antikoagulanz erhalten und bei -20°C gelagert. Die Plasmareninaktivität (PRA) wurde als Bildungsrate von Angiotensin I aus endogenem Angiotensinogen und Renin nach Inkubation bei 37°C bestimmt. Die Reaktionslösung enthält 150µl Plasma, 3 µl 6,6%ige 8-Hydroxychinolinsulfatlösung, 3 µl 10%ige Dimercaprolösung und 144 µl Natriumphosphatpuffer (0,2 M; 0,1% EDTA; PH 5,6) mit oder ohne den erfundungsgemäßen Stoffen in verschiedenen Konzentrationen. Das pro Zeiteinheit gebildete Angiotensin I wird mit einem Radioimmunoassay

(Sorin Biomedica, Italien) bestimmt. Die prozentuale Inhibition der Plasminogenaktivität wird berechnet durch Vergleich der hier beanspruchten Substanzen. Der Konzentrationsbereich, in dem die hier beanspruchten Substanzen eine 50% Inhibition der Plasminogenaktivität zeigen, liegen zwischen 10^{-4} bis 10^{-6} M.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulat, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmitzung vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstreichen der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z. B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdunnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt:

Wasser, nicht-toxische organische Lösungsmittel, wie Paraffine (z. B. Erdölfraktionen), pflanzliche Öle (z. B. Erdnuß/Sesamöl), Alkohole (z. B.: Ethylalkohol, Glycerin), Trägerstoffe, wie z. B. natürliche Gesteinsmehle (z. B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide), synthetische Gesteinsmehle (z. B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker (z. B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker), Emulgiermittel (z. B. Polyoxylethyl-Fettsäure-Ester), Polyoxylethyl-Fettalkohol-Ether (z. B. Lignin, Sulfatblaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z. B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumsulfat).

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tabletieren mit verwendet werden. Im Falle wässriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,01 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis 5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,1 bis 200 mg/kg, vorzugsweise 1 bis 100 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Versuchstieres bzw. der Art der Applikation, aber auch aufgrund der Tierart und deren individuellem Verhalten gegenüber dem Medikament bzw. deren Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt.

So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehrere Einzelgaben über den Tag zu verteilen. Für die Applikation in der Humanmedizin ist der gleiche Dosierungsspielraum vorgesehen. Sinngemäß gelten hierbei auch die obigen Ausführungen.

Anlage I

Die folgenden Lauffmittelsysteme wurden verwandt:

A	Ether : Hexan	2 : 8
B	Ether : Hexan	3 : 7
C	Ether : Hexan	4 : 6
D	Ether : Hexan	7 : 3
E	CH_2Cl_2 : CH_3OH	95 : 5
F	CH_2Cl_2 : CH_3OH	98 : 2
G	CH_2Cl_2 : CH_3OH	90 : 10
H	CH_2Cl_2 : CH_3OH : NH_3	95 : 5 : 0,1
I	CH_2Cl_2 : CH_3OH : NH_3	90 : 90 : 0,1
J	Tol : EE : CH_3OH	25 : 75 : 1
K	nBuOH : HOAc : H_2O	8 : 2 : 2
L	Tol : Essigsäureethylester	1 : 1

HPLC-Bedingungen: Vydac 218 TP 54, Vydac 218 TPB 10 (Bischoff 250 · 21,2 mm), Dynamax RP 18 (Rainin Instr., 250 x 21,4 mm), Brownlee Aquapore RP 300 10 μm (Kontron, 250 x 7 mm). Mobile Phase (A) 0,05% TFA/ CH_3CN , (B) 0,05% TFA/ H_2O . Fließrate, Mischungsverhältnis und Gradienten sind angegeben. Detektion bei 214 nm.

Anlage II

Isomer	Konfiguration	
a	3S, 4S	1R, 3S, 4S
b	3R, 4S	1S, 3S, 4S
c	3R, 4S	1S, 3R, 4S
d	3R, 4S	1R, 3R, 4S

Anlage III

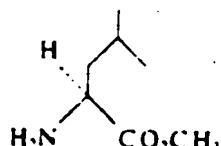
Abkürzungen

AMP	2-Aminomethylpyridin
BOC	t-Butyloxycarbonyl
BOM	Benzylloxymethylen
nPRA	n-Propylphosphonsäureanhydrid
Z	Benzylloxycarbonyl
PAA	Pyridylessigsäure

Ausgangsverbindungen und Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

L-Leucinmethylester



50 ml (0.685 mol) Thionylchlorid werden unter Rühren zu 380 ml Methanol bei -5°C getropft. Anschließend werden portionsweise 165 g (1.26 mol) L-Leucin eingetragen (bei 5°C), dann langsam auf 40°C erhitzt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt.

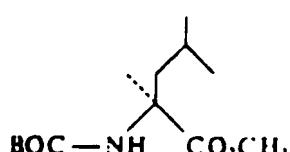
40 Die Reaktionslösung wird einrotiert und ca. 1 h bei 100°C unter Vakuum getrocknet. Der Rückstand wird mit ca. 150 ml H_2O aufgenommen, mit 1500 ml Diethylther überschichtet und unter Kühlung mit Ammoniak auf pH 9–10 eingestellt.

Die beiden Phasen werden abfiltriert, getrennt, die Ether-Phase 4 x mit 100 ml H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert.

45 Ausbeute: 158 g \approx 86.5% der Theorie.

Beispiel 2

BOC-L-Leucinmethylester

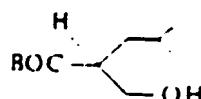


55 158 g (1.09 mol) der Verbindung aus Beispiel 1 werden in 180 ml (1.29 mol) Triethylamin, 1200 ml Dioxan, 60 300 ml Wasser gelöst und 10 min verrührt. Nach Zugabe von 315 g (1.44 mol) Di-tert.-butyl-dicarbonat innerhalb von 30 min wird 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend in 2.5 l Wasser gegeben, mit 2 m Zitronensäure auf pH 3–4 eingestellt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknen über MgSO_4 und Einengen wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel E).

Ausbeute: 206.4 g (77.3%).

Beispiel 3

BOC-Leucinol



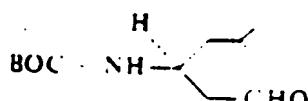
100 g (0.41 mol) der Verbindung aus Beispiel 2 werden in 800 ml trockenem THF gelöst und zu einer Suspension von 32 g (0.84 mol) NaBH₄ und 110 g (0.82 mol) Lithiumjodid in 200 ml trockenem THF bei 0°C gegeben. Nach 16 h Reaktion bei 40°C wird die Reaktionsmischung eingengt. Eiswasser zugegeben und mit 1 n HCl auf pH 2 gestellt. Mit festem NaHCO₃ wird auf pH 7 gestellt und viermal mit Methylenechlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt.

Ausbeute: 74.29 g (84.0%).

CI-MS: m/z = 218 (8% M⁺), 162 (100%).

Beispiel 4

BOC-Leucinal

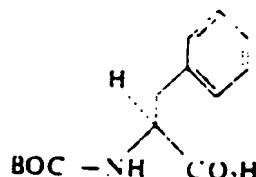


7.98 (36.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3 werden mit 30.5 ml (220.8 mmol) Triethylamin in wasserfreiem DMSO gelöst. Unter Eiskühlung werden 35.1 g (220.8 mmol) Pyridiniumsulfat zugegeben und 15 min. bei 20°C gerührt. Anschließend wird der Ansatz in Eiswasser gegeben und dreimal mit Ether extrahiert. Nach Waschen mit 2 m Zitronensäure, H₂O und ges. Bicarbonatlösung wird über MgSO₄ getrocknet. Es werden 6.32 g (79.8%) eines Rohmaterials erhalten, das sofort weiterverarbeitet oder ein bis zwei Tage bei -24°C gelagert wird.

NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 9.65 (s: 1H, -CHO).

Beispiel 5

BOC-Phenylalanin



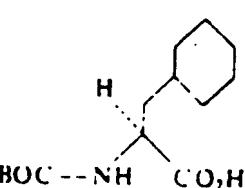
300 g (1.91 mol) L-Phenylalanin wurden in 360 ml Dioxan und 360 ml H₂O suspendiert. 432.9 g (1.98 mol) Di-tert-butylcarbonat werden unter Rühren bei pH 9.8 zugegeben. Der pH wird mit ca. 975 ml 4n NaOH konstant gehalten. Nach 16 h wird das Reaktionsgemisch mit Ether extrahiert, die wäßrige Phase wird mit Zitronensäure auf pH 3-4 eingestellt und anschließend mit 2 x Ether, 2 x Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und 3 x mit Wasser gewaschen. Nach Einröhrenen Kristallisation aus Diethylether/Hexan erhält man 291.6 g (60.7%).

Fp: 88-89°C

NMR (DMSO, 300 MHz): δ = 1.35 (s: 9H, C(CH₃)₃).

Beispiel 6

BOC-Cyclohexylalanin



263

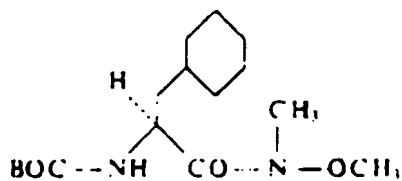
90084133

265 g (1.0 mol) der Verbindung aus Beispiel 5 werden in 2 l Methanol gelöst und über 20 g 5% Rh/C 5 h bei 40 atm hydriert. Der Katalysator wird über Celite abgesaugt, mit Methanol gewaschen und die erhaltene Lösung eingeengt. Es werden 271 g (100%) des Beispiels 6 erhalten.

NMR (DMSO, 300 MHz): δ = 0.8–1.8 (m; 22H, Cyclohexylmethylen, C(CH₃)).

Beispiel 7

BOC-Cyclohexylalanin-N-methyl-O-methyl-hydroxamat



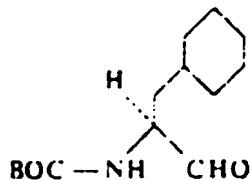
20 163.0 g (0.601 mol) der Verbindung aus Beispiel 6 und 40.3 g (0.661 mol) N,O-Dimethylhydroxylamin werden in 2 l Methylenechlorid bei Raumtemperatur gelöst. Bei 0°C werden 303.5 g (3.00 5 mol) Triethylamin zugetropft (pH ~ 8). Bei max. –10°C wird eine 50%ige Lösung 390.65 ml (0.601 mol) von n-PP₃ in Methylenechlorid zugetropft. Über Nacht wird auf 25°C erwärmt und 16 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung eingeengt, der Rückstand mit 500 ml ges. Bicarbonatlösung versetzt und 20 min. bei 25°C gerührt. Nach dreimaliger Extraktion mit Essigester wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Rohausbeute: 178 g (94.6%). Das Rohmaterial wurde an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel F).

Ausbeute: 136.6 g (72.3%).

NMR (DMSO, 300 MHz): δ = 1.37 (s; 9H, C(CH₃)), 3.08 (s; 3H, N—CH₃); 3.71 (s; 3H, O—CH₃).

Beispiel 8

BOC-Cyclohexylalaninal



45 In einer ausgeheizten Apparatur werden unter Stickstoff 63.7 g (0.21 mol) der Verbindung aus Beispiel 7 in 1.5 l aloxiertem Ether gelöst. Bei 0°C werden 10 g (0.263 mol) LiAlH₄ portionsweise dazugegeben, und anschließend 20 min. bei 0°C gerührt. Danach wird vorsichtig eine Lösung von 50 g (0.367 mol) KHSO₄ in 1 l H₂O bei 0°C dazugetropft. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase noch 3 x mit Diethylether 300 ml extrahiert. die vereinigten organischen Phasen dreimal mit 3 n HCl, 3 x mit NaHCO₃-Lösung und 2 x mit NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Ausbeute: 45 g (84.1%). Der Aldehyd wird entweder sofort weiterverarbeitet oder ein bis zwei Tage bei –24°C gelagert.

50 NMR (DMSO, 300 MHz): δ = 9.41 (s; 1H, –CHO).

Beispiel 9

BOC-Allylamin



65 14.6 g (35 mmol) "Instant Ylide" (Fluka 69500) werden in 90 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran suspendiert. Unter Eiskühlung wird bei einer Reaktionstemperatur zwischen 20 und 25°C eine Lösung von 9.0 g (35 mmol) BOC-Cyclohexylalaninal in 45 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 15 min. Rühren wird das Reaktionsgemisch auf 250 ml Eis gegossen und zweimal mit je 150 ml Essigester/n Hexan 3 : 1 extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Einengen wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel D).

Ausbeute: 3.2 g (40.0%).
EI-MS: $m/z = 253$ (0.1% M + H), 197 (9%).

Beispiel 10

BOC-Allylamin

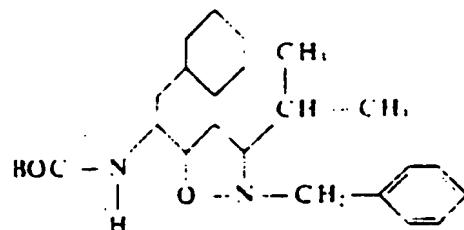
Darstellung erfolgt analog der Vorschrift aus Beispiel 9 mit einem 0.24 Mol-Ansatz.

Ausbeute: 25.92 g (50.6%).

10

Beispiel 11

Isoxazolidin



3.8 g (15.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9 werden in 55 ml Xylool gelöst und auf 140°C am Wasserabscheider erwärmt. Bei dieser Temperatur wird eine Mischung von 8.3 g (67.5 mmol) N-Benzylhydroxylamin und 6.1 ml (67.5 mmol) Methylpropanol in 45 ml Xylool über 2 h zugetropft. Nach 4 h und 8 h Reaktionszeit wird die gleiche Menge N-Benzylhydroxylamin, Methylpropanol in Xylool zugetropft. Nach insgesamt 16 h Reaktionszeit wird der Ansatz eingeeengt, der Rückstand mit Diethylether versetzt und anschließend mit 1 m KHSO_4 -Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Einengen wurde an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel D). Ausbeute: 5.163 g (80.0%).

Die in Tabelle 1 aufgeführten Beispiele 12 – 26 wurden analog der Vorschrift des Beispiels 11 hergestellt.

15

20

25

30

35

40

45

50

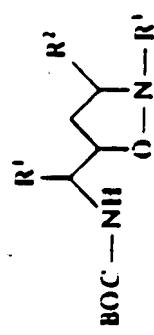
55

60

65

266

Tabelle I



Beispiel Nr.	R ¹	R ²	Ausbeute [%]	DCP, RF	¹ H-NMR C-4-NH	¹ H-NMR H-3	Summenf. C, H, N, O	FAB-MS M+H ⁺ [m/z]
12 ^a ^b	iC ₄ H ₉	H	CH ₃	83,2	0,27D 0,18D	6,46 6,68	4,08 3,83	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ 272 [6] EI
13 ^a ^b	iC ₄ H ₉	H	iC ₄ H ₉	91,8	0,51E 0,42E	6,41 6,62	3,83 3,65	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ 272 [3] EI
14 ^a ^b	iC ₄ H ₉	H		48,5	0,49D 0,41D	6,50 6,70	4,00 3,85	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ S 355 [100]
15 ^a ^b	iC ₄ H ₉	H		48,3	0,41C 0,26C	6,42 6,62	3,90 3,70	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ 329 [100]
16 ^a ^b	iC ₄ H ₉	H	Adamantyl	5,0	0,18C 0,09C	6,39 6,60	3,70 3,55	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ 393 [100]
17 ^a ^b ^c ^d	iC ₄ H ₉	H		70,0	0,27B 0,20B 0,15B 0,11B	6,45 6,45 6,63 6,65	3,83 3,78 3,66 3,63	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ 327 [100]

90084133

Rezept-Nr.	R ¹	R ²	R ³	Ausbeute [%]	DC, RI	¹ H-NMR (¹ -NH) 1H-1		Summen- faktor N(H,NH)
						C ₁ H ₁ NH ₂	C ₁ H ₁	
18a	iC ₄ H ₉	C ₁ H ₁	C ₁ H ₁	29,2	0,36C 0,22C 0,17C 0,08C	6,31 6,51 6,39 6,00	3,96 3,72 3,80	C ₁ H ₁ N ₂ O ₁ 286 [100]
	b							
	c							
	d							
19a	iC ₄ H ₉	nC ₁ H ₁₁	C ₁ H ₁	56,9	0,51C 0,39C 0,33C 0,25C	6,29 6,58 6,43 6,68	4,01 3,78 3,62	C ₁ H ₁ N ₂ O ₁ 315 [100]
	b							
	c							
	d							
20a	iC ₄ H ₉	iC ₄ H ₉	C ₁ H ₁	31,3	0,44B 0,34B 0,34B 0,29B	6,38 6,65 6,50 6,69	4,07 3,82 3,73 3,61	C ₁ H ₁ N ₂ O ₁ 315 [100]
	b							
	c							
	d							
21a	iC ₄ H ₉	—	C ₁ H ₁	35,6	0,68C 0,55C 0,51C	6,35 6,48 6,68	3,95 3,55 3,50	C ₁ H ₁ N ₂ O ₁ 353 [100]
	b							
	c							
	d							
22a	iC ₄ H ₉	—	C ₁ H ₁	37,0	0,44C 0,35C 0,30C 0,21C	6,40 6,63 6,49 6,68	4,07 3,82 3,80 3,69	C ₁ H ₁ N ₂ O ₁ 377 [100]
	b							
	c							
	d							
23a	iC ₄ H ₉	—	C ₁ H ₁	45,2	0,89E 0,81E 0,81E 0,70E	6,31 6,58 6,63 6,72	4,13 4,02 3,85 3,89	C ₁ H ₁ N ₂ O ₁ 349 [100]
	b							
	c							
	d							

267

90084 f33

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	Ausbeute [%]	PC, Rf	¹ H-NMR		Summent C _n H _{2n} N ₂ O ₁	FAB-MS M+H ⁺ [%]
						C-4-NH	¹³ C-1		
268	24 _a b c d	iC ₄ H ₉	CH ₃	27.0	0.72C 0.59C 0.46C 0.39C	6.39 6.60 6.45 6.67	4.02 3.64 3.80	C _n H _{2n} N ₂ O ₁	363 [98] 363 [100] 363 [98] 363 [100]
	25 _a b c d	iC ₄ H ₉	CH ₃	60.0	0.53A 0.33A 0.29A 0.23A	6.42 6.47 6.64 6.69	4.17 (3.80) (3.85) 3.62	C _n H _{2n} N ₂ O ₁	391 [36] 391 [55] 391 [22] 391 [33]
	26 _a b c d	iC ₄ H ₉	CH ₃	58.8	0.36B 0.25B 0.25B 0.17B	6.31 6.60 6.42 6.64	4.05 3.75 3.60	C _n H _{2n} N ₂ O ₁	355 [100] 355 [100] 355 [100] 355 [100]

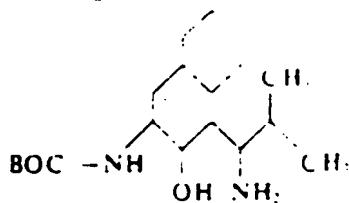
90084133

Beispiel Nr	R ¹	R ²	R ³	Ausbeute [%]	DC, RP	1H-NMR		Summenf FAB-MS M+H ⁺ [·]
						C-4-NH	H-1	
24	CH ₃	CH ₃	CH ₃	27.0	0.72C	6.39	4.02	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₁ 363 [98]
	b				0.59C	6.60	3.64	
	c				0.46C	6.45	3.80	
	d				0.39C	6.67		
25	CH ₃	CH ₃	CH ₃	60.0	0.53A	6.42	4.17	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₁ 391 [36]
	b				0.33A	6.47	(3.80)	
	c				0.29A	6.64	(3.85)	
	d				0.23A	6.69	3.62	
26	CH ₃	CH ₃	CH ₃	58.8	0.36B	6.31	4.05	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₁ 355 [100]
	b				0.25B	6.60		
	c				0.25B	6.42	3.75	
	d				0.17B	6.64	3.60	

90084133

Beispiel 27

BOC-Aminalkohol

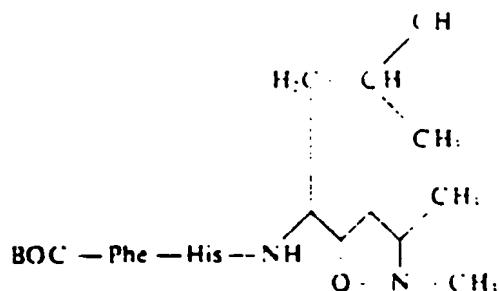


500 mg (1.2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 11 werden mit 756 mg (12 mmol) Ammoniumformiat in 20.0 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 100 mg Pd/C wird 1 h unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wird über Kieselgur abgesaugt und eingeengt. Der Rückstand wird in Diethylether gelöst, zweimal mit NaHCO_3 -Lösung extrahiert und anschließend eingeengt.

Ausbeute: 476.8 mg (~ 100%).

Beispiel 28

Peptidyl-isoxazolidin

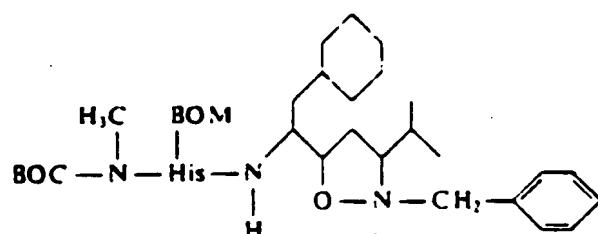


57.1 mg (0.2 mmol) der Verbindung des Beispiels 18 werden in 1 ml 4 n HCl/Dioxan 0.5 h unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Nach Einengen wird mehrere Male mit Diethylether versetzt und erneut eingeengt. Der Rückstand wird mit 124.7 mg (0.31 mmol) BOC-Phe-His-OH, 94.91 mg (0.62 mol) Hydroxybenzotriazol und 0.034 ml (0.31 mmol) N-Methylmorpholin in 10 ml Methylenchlorid gelöst. Nach Kühlen auf 0°C werden 67.1 mg (0.326 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zugegeben und 16 h bei 20°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt, in Essigester aufgenommen, mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeengt.

Ausbeute: 173.6 mg (98.1%).

Beispiel 29

Peptidylisoxazolidin



1.399 g (3.24 mmol) der Verbindung des Beispiels 11 werden mit 16.2 ml 4 n HCl/Dioxan deblockiert und im Hochvakuum getrocknet. 770 mg (2.1 mmol) des Hydrochlorids werden mit 817 mg (2.1 mmol) BOC-N-Methyl-His(BOM)-OH, 568 mg (4.2 mmol) Hydroxybenzotriazol und 0.23 ml (2.1 mmol) N-Methylmorpholin in 20 ml wasserfreien Tetrahydrofuran gelöst. Bei 0°C werden 476 mg (2.3 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zugegeben und 16 h bei 20°C gerührt. Nach Absaugen des Harnstoffs wird das Filtrat eingeengt und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Nach Waschen mit gesättigter Bicarbonatlösung und Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 wird filtriert und eingeengt. Das Rohmaterial 1.1 g (74.7%) wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel E). Es werden 519.0 mg (37.0%) erhalten.

Die in Tabelle 2 aufgeführten Beispiele 30 bis 43 werden analog der Vorschrift der Beispiele 28 und 29 hergestellt.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

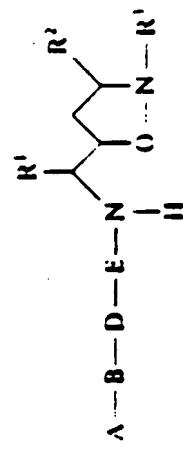
60

65

270

90084133

Tabelle 2



Beispiel Nr.	R'	R'	R'	A-B	A-D	E	NMR	Summenformel	Tab-MS M+H ⁺ [e]	IC
30 a, b	iC ₄ H ₉	II	CH ₃	BocPro	phe	His	x	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₄	654 [75]	0,246
31 a	iC ₄ H ₉	II	iC ₄ H ₉	-	BocPhe	His	x	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₄	585 [100]	0,4611
32	iC ₄ H ₉	II	CH ₃	-	BocPhe	His	x	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₅	639 [100]	0,461
33	iC ₄ H ₉	H	CH ₃	-	phe	His	x	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₅	539 [75]	
34	iC ₄ H ₉	II	CH ₃	-	BocPhe	His		C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₄		0,536
35	iC ₄ H ₉	II	CH ₃	-C ₄ H ₉ =Ad	-	BocPhe	His	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₄		0,386
36 a, b	iC ₄ H ₉	II	CH ₃	-	BocPhe	His		C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₄		0,301
36 a, b	iC ₄ H ₉	II	CH ₃	-	BocPhe	His	x	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₅	611 [13]	0,301

271

90084133²⁵

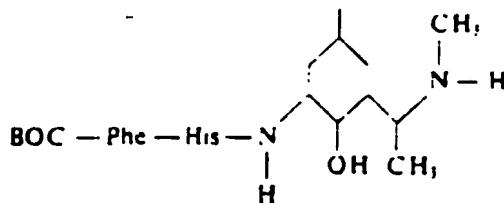
Rezept Nr.	R ¹	R ²	R ³	A-B	A-B	F	NMR	Summenformel	R _{AB-MS} M+H ⁺ [\cdot]	IR
37 a	iC ₃ H ₇	iC ₃ H ₇	CH ₃	BocPro	Phe	His	x	C ₃₁ H ₄₉ N ₃ O ₃	696 [60]	
37 c	iC ₃ H ₇	iC ₃ H ₇	CH ₃	BocPro	Phe	His	x	C ₃₁ H ₄₉ N ₃ O ₃	696 [45]	
27 2	iC ₃ H ₇	iC ₃ H ₇	CH ₃	-	BocPhe	His		C ₃₁ H ₄₉ N ₃ O ₃	0,38 G	
38 b	iC ₃ H ₇	iC ₃ H ₇	CH ₃	-	BocPhe	His		C ₃₁ H ₄₉ N ₃ O ₃	0,42 G	
39 a	iC ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	-	BocPhe	His	x	C ₃₁ H ₄₉ N ₃ O ₃	647 [70]	0,13 E
39 b	iC ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	-	BocPhe	His	x	C ₃₁ H ₄₉ N ₃ O ₃	647 [68]	0,46 E
39 c	iC ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	-	BocPhe	His	x	C ₃₁ H ₄₉ N ₃ O ₃	647 [70]	0,24 E
40 a	iC ₃ H ₇	iC ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	BocPhe	His	x	C ₃₁ H ₄₉ N ₃ O ₃	675 [92]	0,31 E
40 c, d	iC ₃ H ₇	iC ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	BocPhe	His	x	C ₃₁ H ₄₉ N ₃ O ₃	675 [78]	0,38 E
41 a	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -	iC ₃ H ₇	CH ₃	-	CH ₃	BOM	BocN-His		0,32 E	
42 a	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -	iC ₃ H ₇	CH ₃	-	BocPhe		CH ₃	BOM	0,27 J	

90084433

Beispiel Nr	R ¹	R ²	R ³	A+B	A-D	E	NMR	Summenturmel	FAB-MS M _r [M ⁺]	IR
42b	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -	iC ₃ H ₇	CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-	BocPhe	CH ₃ -N- -His	CH ₃ CH ₂ N ₂ O ₂	0,341		
43a	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -	iC ₃ H ₇	CH ₃ -C ₆ H ₄ -	BocPro	Phe	CH ₃ -N- -His	CH ₃ CH ₂ N ₂ O ₂	946 [3,3]	0,426	
43b	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -	iC ₃ H ₇	CH ₃ -C ₆ H ₄ -	BocPro	Phe	CH ₃ -N- -His	CH ₃ CH ₂ N ₂ O ₂	0,396		

Beispiel 44

Peptidylaminoalkohol

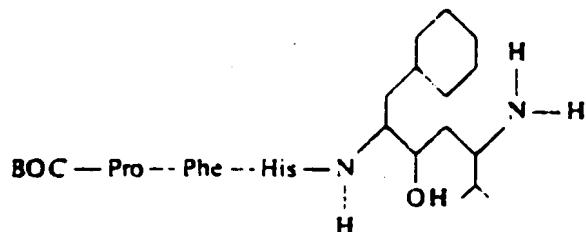


173 mg (0.3 mmol) der Verbindung des Beispiele 28 werden in 50 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 378.4 mg (6 mmol) Ammoniumformiat und 259.5 mg 10% Pd/C wird 2 h unter Rückfluß gekocht. Da keine quantitative Abreaktion zu beobachten war, wurde die gleiche Menge Ammoniumformiat und Katalysator zugegeben. Nach insgesamt 4 h Reaktion wurde der Katalysator über Celite abgesaugt, das Filtrat eingeengt und das Rohmaterial über eine préparative HPLC (Vydac) getrennt.

20 Laufmittel 20–40% 0.05% TFA CH₃CN 30 min; 10 ml/min. 15.2 mg werden erhalten.

Beispiel 45

Peptidylaminoalkohol



92.8 m (0.09 mmol) der Verbindung aus Beispiel 43 werden in 10 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 130 mg (2.2 mmol) Ammoniumformiat und 900 mg Pd/C wird 2 h unter Rückfluß gekocht. Der Katalysator wird über Kieselgur abgesaugt, das Filtrat eingeengt und in Essigester aufgenommen. Nach Waschen mit gesättigter Bicarbonat-Lösung und Wasser wird über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 46,9 mg (70,9%)

Analog werden die Verbindungen 46 – 53 die in Tabelle 3 aufgeführt sind dargestellt.

2

50

55

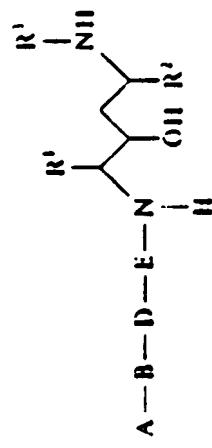
60

65

274

90084,133

Tabelle 3



Haupt Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A-II	A-III	B	NMR	Summenformel	IR-MS M+101	UV
46	iC ₄ H ₉	H	iC ₃ H ₇	-	BocPhe	lls	x	C ₁₄ H ₂₁ N ₂ O ₃	587 461	0,211	
47	iC ₄ H ₉	H		-	BocPhe	lls	x	C ₁₄ H ₂₁ N ₂ O ₃	613 461	0,291	K
48	iC ₄ H ₉	H		-	BocPhe	lls	x	C ₁₄ H ₂₁ N ₂ O ₃	615 1001		
49	iC ₄ H ₉	H		-	BocPhe	lls	x	C ₁₄ H ₂₁ N ₂ O ₃	676 291		
50 a, b	iC ₄ H ₉	H		-	BocPhe	lls	x	C ₁₄ H ₂₁ N ₂ O ₃	613 681		
				-	BocPhe	lls	x	C ₁₄ H ₂₁ N ₂ O ₃	613 601		

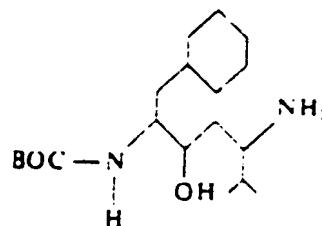
Wespele Nr	R'	R'	R'	A-B	A-B	1	NMR	Summenformel	t-AB-MS M+H ⁺ [¹⁴ C]	DC	
51 a, a	iC ₄ H ₉	—	CH ₃	—	BocPhe	1Hs	x	C ₁₉ H ₂₁ N ₂ O ₂	641 [98]		
a, b	iC ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	—	BocPhe	1Hs	x	C ₁₉ H ₂₁ N ₂ O ₂	641 [100]		
b	iC ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	—	BocPhe	1Hs	x	C ₁₉ H ₂₁ N ₂ O ₂	641 [100]		
52 c, a	iC ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	—	BocPhe	1Hs	x	C ₁₉ H ₂₁ N ₂ O ₂	559 [100]		
c, b	iC ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	—	BocPhe	1Hs	x	C ₁₉ H ₂₁ N ₂ O ₂	559 [58]		
53 a, b	iC ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	—	BocPhe	1Hs	x	C ₁₉ H ₂₁ N ₂ O ₂	587 [98]	0,29; 0,24	
c, d	iC ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	—	BocPhe	1Hs	x	C ₁₉ H ₂₁ N ₂ O ₂	587 [38]	0,29; 0,21	
54 a, b	iC ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	O—Leu-Z	—	BocPhe	1Hs	x	C ₁₉ H ₂₁ N ₂ O ₂	834 [100]	0,301
55 a	CH ₃ — 	CH ₃	CH ₃	—CH ₂ O	BocPro	Phc	1Hs	C ₁₉ H ₂₁ N ₂ O ₂	766 [18]		

276

90084133

Beispiel 56

BOC-Aminoalkohol

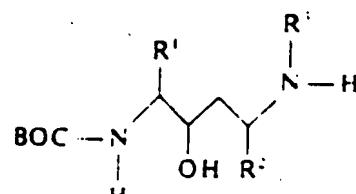


800 mg (1.9 mmol) werden analog Beispiel 27 dargestellt.

Ausbeute: 431 mg (66.4%).

Analog werden die Verbindungen 57 - 61, die in Tabelle 4 aufgeführt sind, dargestellt.

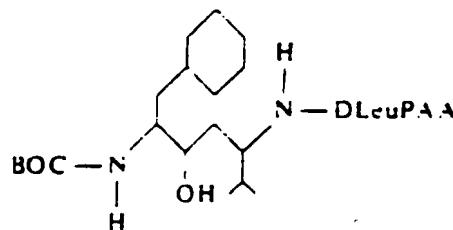
Tabelle 4



Beispiel Nr	R'	R'	R'	NMR	Summenformel	FAB-MS M+H [~]	DC
57a	iC ₄ H ₉	H	CH ₃	x	C ₁₄ H ₁₉ N ₂ O ₃	275 [100] DCI	0,18 I
b	iC ₄ H ₉	H	CH ₃		C ₁₄ H ₁₉ N ₂ O ₃		0,15 I
58a	iC ₄ H ₉	nC ₁ H ₃	CH ₃	x	C ₁₄ H ₂₁ N ₂ O ₃		0,46 K
b	iC ₄ H ₉	nC ₁ H ₃	CH ₃	x	C ₁₄ H ₂₁ N ₂ O ₃		0,46 K
59a	iC ₄ H ₉	iC ₁ H ₃	CH ₃		C ₁₄ H ₂₁ N ₂ O ₃		0,05 B
c	iC ₄ H ₉	iC ₁ H ₃	CH ₃		C ₁₄ H ₂₁ N ₂ O ₃		0,05 B
d	iC ₄ H ₉	iC ₁ H ₃	CH ₃		C ₁₄ H ₂₁ N ₂ O ₃		0,05 B
60a	iC ₄ H ₉		CH ₃	x	C ₂₂ H ₃₄ N ₂ O ₃		0,24 G
c	iC ₄ H ₉		CH ₃	x	C ₂₂ H ₃₄ N ₂ O ₃		0,22 G
61a, b	CH ₂ -cyclohexyl	iC ₁ H ₃	CH ₃	x	C ₂₀ H ₃₄ N ₂ O ₃	357 [100]	0,67 K
c, d	CH ₂ -cyclohexyl	iC ₁ H ₃	CH ₃	x	C ₂₀ H ₃₄ N ₂ O ₃	357 [100]	0,70 K

Beispiel 62 a,b

BOC-D-Leucyl-Aminoalkohol

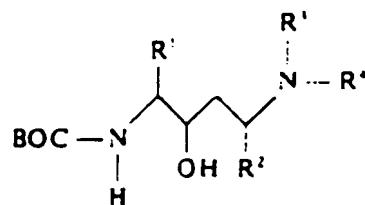


10 430 mg (1.25 mmol) der Verbindung aus Beispiel 56, 313 mg (1.25 mmol) D-Leucyl-2-pyridylessigsäure, 0.24 ml (2.50 mmol) Triethylamin werden in 50 ml CH_2Cl_2 gelöst. Bei 0°C werden 0.61 g (1.375 mmol) 1-Benzotriazolyoxytris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat zugesetzt und 16 h bei 20°C gerührt. Anschließend wird die Mischung eingeengt, mit Essigester versetzt und mit gesättigter Bicarbonatlösung dreimal gewaschen.
15 Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, eingeengt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel E → G).

Ausbeute: 447.6 mg (63.9%).

20 Analog werden die Verbindungen 63—66, die in Tabelle 5 aufgeführt sind, dargestellt.

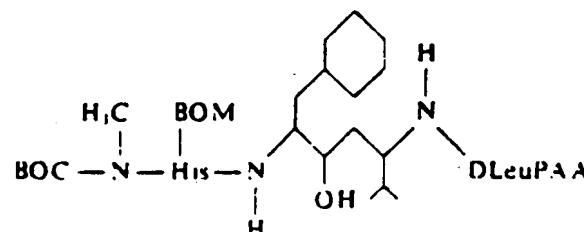
Tabelle 5



Ber- spiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	NMR	Summen- formel	FAB-MS M+H [‰]	DC
63 a	iC ₆ H ₅	H	CH ₃	D-Leu-Z	x	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄	522 [17]	0,17 D
40 b	iC ₆ H ₅	H	CH ₃	D-Leu-Z	x	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄	522 [100]	0,08 D
64 a	iC ₆ H ₅	iC ₆ H ₅	CH ₃	D-Leu-Z	x	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₄	564 [100]	0,32 E
c	iC ₆ H ₅	iC ₆ H ₅	CH ₃	D-Leu-Z	x	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₄	564 [100]	0,20 E
45 c	iC ₆ H ₅	iC ₆ H ₅	CH ₃	D-Leu-Z	x	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₄	564 [41] DCI	0,39 E
65 a, b	CH ₂ -cyclohexyl	iC ₆ H ₅	CH ₃	D-Leu-Z	x	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₄	604 [100] DCI	0,23 E
50 c, d	CH ₂ -cyclohexyl	iC ₆ H ₅	CH ₃	D-Leu-Z	x	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₄	604 [100] DCI	0,35 E
66 b	CH ₂ -cyclohexyl	iC ₆ H ₅	H	D-Leu-Z	x	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₄	590 [22]	0,51 G

55 Beispiel 67 a,b

Peptidyl-D-Leucyl Aminoalkohol



447,6 mg (0,78 mmol) BOC-D-L-eucyl-Aminoalkohol 62.b werden in 5 ml 4 n HCl/Dioxan 30 min. bei 20°C gerührt. Nach Einengen und Trocknen im Hochvakuum werden 559 mg eines Hydrochlorides erhalten, die mit 426 mg (1,1 mmol) BOC-N-Methyl-His (BOM), 0,12 ml (1,1 mmol) N-Methylmorpholin und 336,6 mg (2,2 mmol) Hydroxybenzotriazol in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst werden. Bei 0°C werden 243,3 mg (1,21 mmol) DCC addiert und 16 h bei 20°C gerührt. Anschließend wird vom Niederschlag abfiltriert, das Filtrat eingeeengt, der Rückstand in Essigester aufgenommen und zweimal mit gesättigter Bicarbonatlösung gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Einengen wird im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 507,8 mg (54,6%)
(C₄₇H₇₁N₇O₇, DCO, 47 G, M + H 846 [89%])

Analog werden die Verbindungen 68—78, die in Tabelle 6 aufgeführt sind, dargestellt.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

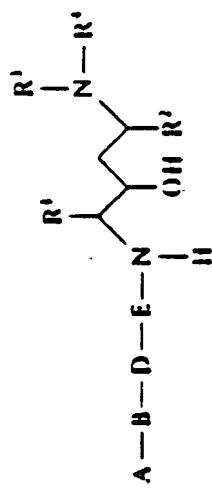
50

55

60

65

Tabelle 6



Rezept-Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A-B	A-D	E	NMR	Supplementärformel I-Au-MS		R _C
									N ₇ H ₁₁	C ₁₁ H ₁₁	
68a	iC ₄ H ₉	H	C ₁₁ H ₁₁	H	BocPro	Phe	Ilis	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃			
b	iC ₄ H ₉	H	C ₁₁ H ₁₁	H	BocPro	Phe	Ilis	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃	656 [100]		
69a	iC ₄ H ₉	nC ₁₁ H ₁₁	C ₁₁ H ₁₁	H	-	BocPhe	Ilis	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃	601 [100]		
c	iC ₄ H ₉	nC ₁₁ H ₁₁	C ₁₁ H ₁₁	H	-	BocPhe	Ilis	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃	601 [100]		
70a	iC ₄ H ₉	iC ₄ H ₉	C ₁₁ H ₁₁	H	-	BocPhe	Ilis	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃	663 [100]		
j1a, b	iC ₄ H ₉	C ₁₁ H ₁₁	C ₁₁ H ₁₁	H	-	BocPhe	Ilis	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃	606 [37]	0,551	
b, c	iC ₄ H ₉	C ₁₁ H ₁₁	C ₁₁ H ₁₁	H	-	BocPhe	Ilis	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃	606 [77]	0,391	
b	iC ₄ H ₉	C ₁₁ H ₁₁	C ₁₁ H ₁₁	H	-	BocPhe	Ilis	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃	606 [42]	0,371	
72a	iC ₄ H ₉	H	C ₁₁ H ₁₁	DLeuZ	-	BocPhe	Ilis	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃	806 [80]	0,44 G	
b	iC ₄ H ₉	H	C ₁₁ H ₁₁	DLeuZ	-	BocPhe	Ilis	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃	806 [71]	0,48 G	
j3a	iC ₄ H ₉	iC ₄ H ₉	C ₁₁ H ₁₁	DLeuZ	-	BocPhe	Ilis	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃	848 [54]	0,47 G	

Beispiel Nr	R'	R'	R'	R'	A-B	A-B	t	NMR	Summenformel	FAB-MS M+H ⁺ [²]	IR
28.1	iC ₄ H ₉	iC ₄ H ₉	iC ₄ H ₉	DLeuZ	BocPro	Phe	His	x	C ₄₀ H ₅₄ N ₂ O ₄	945 [20]	
74.a	iC ₄ H ₉	iC ₄ H ₉	iC ₄ H ₉	DLeuZ	BocPro	Phe	His	x	C ₄₀ H ₅₄ N ₂ O ₄	945 [81]	0,56 G
75.b	-C ₆ H ₄ -C ₆ H ₄	-C ₆ H ₄ -C ₆ H ₄	-C ₆ H ₄ -C ₆ H ₄	DLeuZ	-	BocPhe	His	x	C ₄₀ H ₅₄ N ₂ O ₄	888 [50]	0,55 I
76.a, b	CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₂ -C ₆ H ₅	DLeuZ	-	BocPhe	His	x	C ₄₀ H ₅₄ N ₂ O ₄	888 [64]	
b, b	CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₂ -C ₆ H ₅	DLeuZ	-	BocPhe	His	x	C ₄₀ H ₅₄ N ₂ O ₄	874 [35]	
77.a, b	CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₂ -C ₆ H ₅	DLeuPAA	-	BocPhe	His	x	C ₄₀ H ₅₄ N ₂ O ₄	874 [41]	
78.a, b	CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₂ -C ₆ H ₅	DLeuPAA	BocPhe	BocPhe	C ₁₁ -N---His		C ₄₀ H ₅₄ N ₂ O ₄	873 [100]	

35
90084133

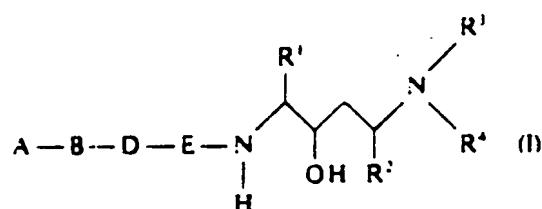
Anwendungsbeispiel

Die eingesetzte Standardkonzentration der folgenden Renininhibitoren beträgt 50 µg/ml. Bei mehr als 90% Hemmung wurden die IC₅₀-Werte bestimmt.

	Beispiel Nr.	in vitro 50 µg/ml {%}	IC ₅₀ [M]
10	46	70	
	49	19	
	44	79	
15	54a,b		9.0 × 10 ⁻⁶
	55		2.9 × 10 ⁻⁷
	72a	90	
	76bb		2.2 × 10 ⁻⁶
	78ab		3.8 × 10 ⁻⁸

Patentansprüche

I. Peptide der allgemeinen Formel (I)





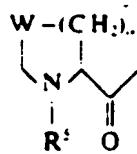
worin

 R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und— für Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkylsulfonyl, Aryl, Aralkyl, Tolsylsulfonyl, Acetyl, Benzoyl oder

— für eine Aminoschutzgruppe stehen oder

B — für einen Rest

5



15

20

steht, worin

 o — eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet

W — für Methylen, Hydroxymethylen, Ethylen oder Schwefel steht

 R^1 — die oben angegebene Bedeutung hat

D — die oben angegebene Bedeutung von B hat und mit diesem gleich oder verschieden ist

25

E — die oben angegebene Bedeutung von B hat und mit diesem gleich oder verschieden ist

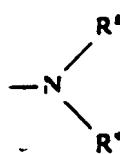
 R^1 — für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen steht, das substituiert sein

kann durch Halogen, Cyano, Hydroxy, Nitro, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl,

das seinerseits substituiert sein kann durch C_1-C_6 -Alkyl, Nitro, Cyano oder Halogen oder

— für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das bis zu 4fach gleich oder verschieden substituiert sein

30

kann durch C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Hydroxy, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Tri-
fluormethylthio, Phenyl oder durch eine Gruppe

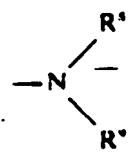
35

40

worin

 R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben R^2 — Wasserstoff bedeutet oder— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatome steht, daß gegebenenfalls
substituiert ist durch Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, durch eine Gruppe

45



50

worin

 R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben— oder durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl das seinerseits substituiert sein
kann durch Hydroxy, Halogen, Nitro oder C_1-C_6 -Alkyl.

55

— für gesättigtes oder ungesättigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht oder

— für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, Cyano,
Nitro, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Trifluoromethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_6 -Alkylsulfonyl oder
 C_1-C_6 -Alkoxy carbonyl

60

 R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und

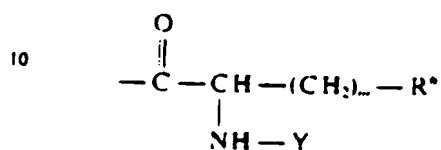
— für Wasserstoff stehen oder

— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatome stehen, das gegebenenfalls
substituiert ist durch Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Koh-
lenstoffatomen, Heteroaryl oder Phenyl, das seinerseits substituiert sein kann durch Nitro, Cyano, Halogen,
 C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy oder

65

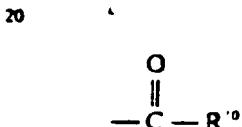
— für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen stehen oder

- Adamantyl bedeuten oder
- für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls substituiert ist durch Hydroxy, Cyano, Nitro, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Carboxy, C_1-C_6 -Alkoxy carbonyl, Phenyl, Phenylsulfonyl, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy oder
- für Formyl oder C_1-C_6 -Acyl stehen oder
- für eine Gruppe der Formel



15 stehen, worin

- m — für eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 steht
- R^* — die oben angegebene Bedeutung hat und
- Y — für eine Aminoschutzgruppe steht oder
- für einen Rest der Formel



25 worin

- R^{10} — für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Aryl oder Heteroaryl substituiert ist
- sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

30 2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in welchen:

- A — für Wasserstoff oder
- für C_1-C_6 -Alkyl oder C_1-C_6 -Alkylcarbonyl steht oder
- eine Aminoschutzgruppe bedeutet
- B — für eine direkte Bindung oder
- für einen Rest der Formel

40

45

50

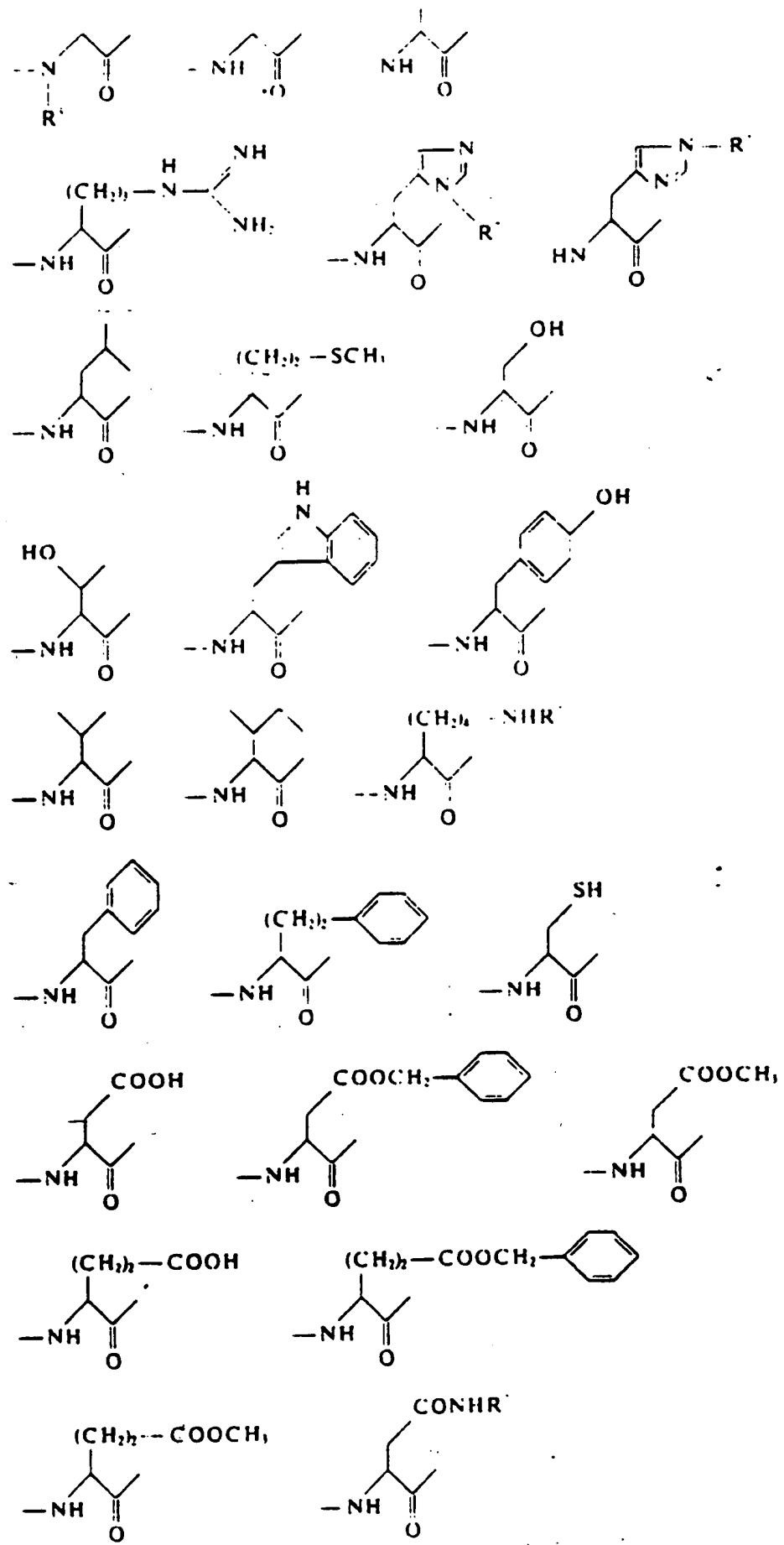
55

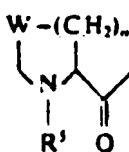
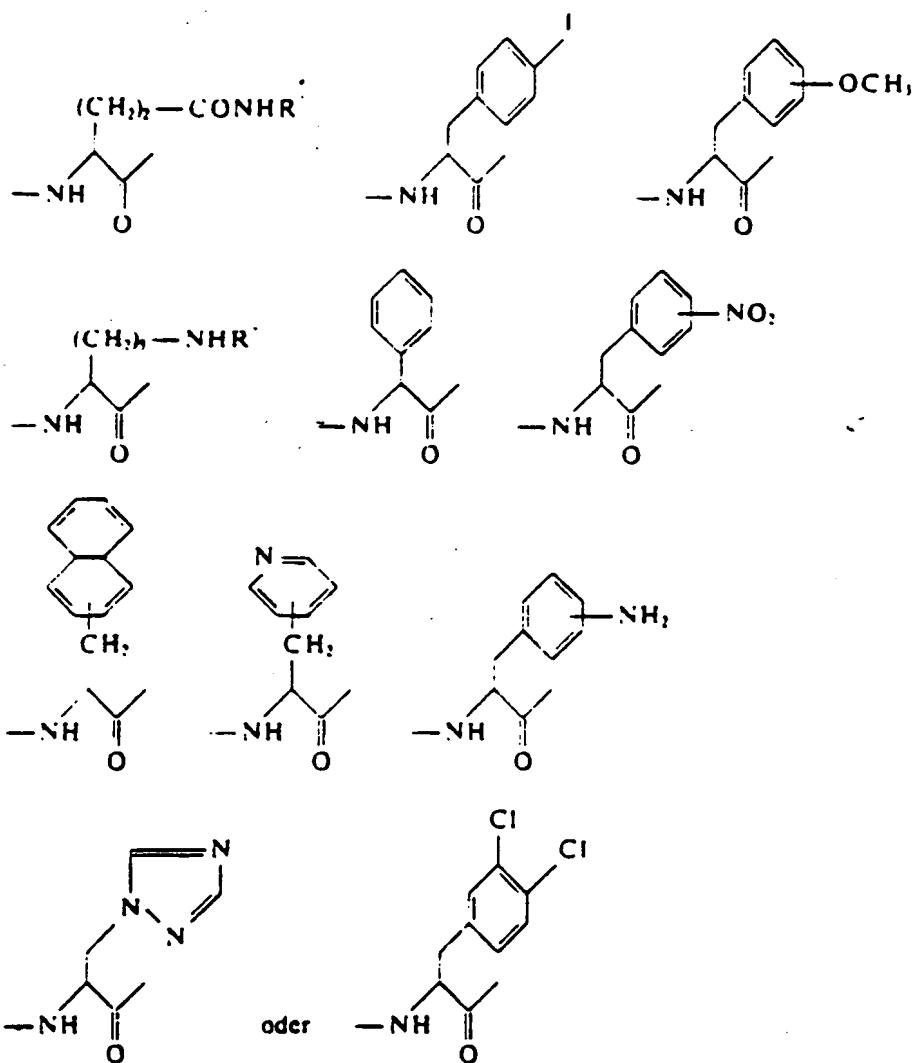
60

65

284

90084133







worin

R^1 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl, Phenyl oder für eine Aminoschutzgruppe stehen 10

R^2 — für Wasserstoff steht oder

— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls substituiert ist durch Phenyl, das seinerseits substituiert sein kann durch Halogen, Nitro oder C_1-C_4 -Alkyl oder

— für gesättigtes oder ungesättigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen steht oder 15

— für Phenyl steht, das gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, Nitro, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy oder C_1-C_4 -Alkoxy carbonyl und

R^1 und R^4 gleich oder verschieden sind und

— Wasserstoff bedeuten oder

— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls substituiert ist durch Hydroxy, Nitro, Phenyl, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl oder 20

— Adamantyl bedeuten oder

— für Phenyl stehen das gegebenenfalls substituiert ist durch Hydroxy, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkoxy carbonyl oder

— für Formyl stehen oder

— für eine Gruppe der Formel 25



stehen, worin

m — eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet 35

R^1 — Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Carboxy oder eine Gruppe $-CH_2-NH-$

R^2 bedeutet,

wobei

R^2 — Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl bedeutet oder 40

— für eine Aminoschutzgruppe steht.

R^2 — Guanidinomethyl, Methylthiomethyl, Halogen, Indolyl, Imidazolyl,

Pyridyl, Triazolyl oder Pyrazolyl bedeutet, das gegebenenfalls substituiert ist durch R^1 .

worin

R^1 — die oben angegebene Bedeutung hat oder 45

— für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2fach substituiert ist durch Halogen, Hydroxy oder Nitro

Y — für eine Aminoschutzgruppe steht oder

— für einen Rest der Formel



worin

R^{10} — für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis 6 Kohlenstoffatomen steht, gegebenenfalls durch Phenyl oder Heteroaryl substituiert ist. 55

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1. in welcher

A — für Wasserstoff oder 60

— für C_1-C_4 -Alkyl oder C_1-C_4 -Alkylcarbonyl steht oder

— für eine Aminoschutzgruppe steht, vorzugsweise aus der Reihe Benzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 3,4,5-Trimethoxybenzyloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, 2-Bromethoxycarbonyl, 2-Chlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Phenoxy carbonyl, 4-Nitrophenoxycarbonyl, Fluorenl-S-methoxycarbonyl, Acetyl, Pivaloyl, Phthaloyl, 2,2,2-Trichloracetyl, 2,2,2-Trifluoracetyl, Benzoyl, 4-Nitrobenzoyl, Phthalimido, Benzyloxymethylen oder Tosyl. 65

B — für eine direkte Bindung steht oder

— für Glycyl (Gly), Alanyl (Ala), Arginyi (Arg), Histidyl (His), Leucyl (Leu), Isoleuyl (Ile), Seryl (Ser); Threonyl (Thr), Tryptophyl (Trp), Tyrosyl (Tyr), Valyl (Val), Lysyl (Lys) (gegebenenfalls mit Aminoschutzgruppe oder mit Methylsubstitution am Stickstoff), Phenylalanyl (Phe), 2- oder 3-Nitrophenylalanyl, 2-, 3- oder 4-Aminophenylalanyl, Naphthylalanin oder Pyridylalanyl (gegebenenfalls mit Aminoschutzgruppe) in ihrer L-Form oder D-Form oder

— für D- oder L-Prolyl (Pro) steht und

D und E gleich oder verschieden sind und die gleiche Bedeutung wie B haben und mit diesem gleich oder verschieden sind

R¹ — für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls substituiert ist durch Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl

R² — für Wasserstoff steht oder

— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls substituiert ist durch Phenyl, oder

— für Cyclohexenyl oder Cyclohexyl steht oder

— für Phenyl steht, das gegebenenfalls substituiert ist durch Fluor, Chlor, Nitro, Methyl oder Methoxy

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und

— Wasserstoff bedeuten oder

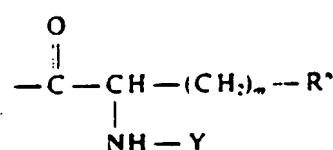
— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls substituiert ist durch Phenyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl oder

— Adamantyl bedeuten oder

— für Phenyl stehen oder

— Formyl bedeuten oder

— für eine Gruppe der Formel



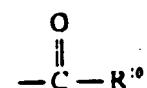
30 stehen, worin

m — eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet

R^{*} — für Wasserstoff oder C₁—C₆-Alkyl steht und

Y — für eine Aminoschutzgruppe steht oder

— für einen Rest der Formel

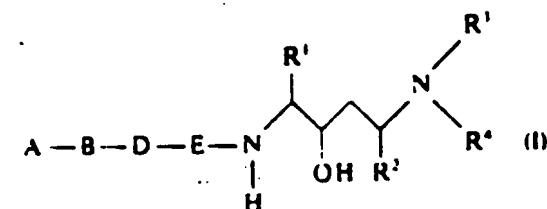


40 steht, worin

R¹⁰ — für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Pyridyl substituiert ist

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

45 4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



55 in welcher

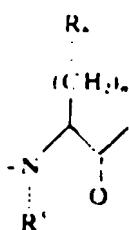
A — für Wasserstoff oder

— für C₁—C₆-Alkyl oder C₁—C₆-Alkylcarbonyl steht

— eine Aminoschutzgruppe bedeutet.

B — für eine direkte Bindung steht oder

— für eine Gruppe der Formel



steht, worin

 R^1 — Wasserstoff, C_1 — C_4 -Alkyl, Phenyl oder eine Aminoschutzgruppe bedeutet. n — eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet R^2 — Wasserstoff, C_1 — C_8 -Alkyl, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Carboxy, C_1 — C_8 -Alkoxy carbonyl oder Mercaptiomethyl oder eine Gruppe der Formel $-CH_2-NH-R^7$

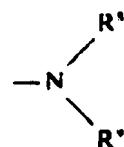
bedeutet, wobei

 R^7 — für Wasserstoff, C_1 — C_8 -Alkyl, Phenylsulfonyl, C_1 — C_8 -Alkylsulfonyl steht oder

— für eine Aminoschutzgruppe steht, oder

 R^6 — Phenyl, Naphthyl, Guanidinomethyl, Methylthiomethyl, Halogen, Indolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Triazolyl oder Pyrazolyl bedeutet, das gegebenenfalls durch R^7 substituiert ist.

worin

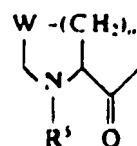
 R^7 die oben angegebene Bedeutung hat oder R^6 — für Aryl steht, das bis zu dreifach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch C_1 — C_8 -Alkyl, C_1 — C_8 -Alkoxy, C_1 — C_8 -Alkylbenzyloxy, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy, Nitro oder durch eine Gruppe der Formel

worin

 R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und— für Wasserstoff, C_1 — C_8 -Alkyl, C_1 — C_8 -Alkylsulfonyl, Aryl, Aralkyl, Tolylsulfonyl, Acetyl, Benzoyl oder

— für eine Aminoschutzgruppe stehen oder

B — für einen Rest



steht, worin

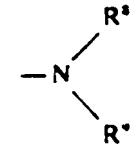
 n — eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet

W — für Methylen, Hydroxymethylen, Ethylen oder Schwefel steht

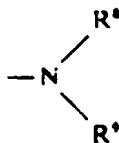
 R^3 — die oben angegebene Bedeutung hat

D — die oben angegebene Bedeutung von B hat und mit diesem gleich oder verschieden ist

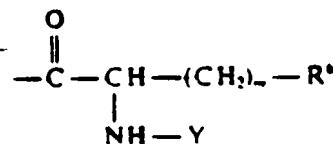
E — die oben angegebene Bedeutung von B hat und mit diesem gleich oder verschieden ist

 R^1 — für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Cyano, Hydroxy, Nitro, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl, das seinerseits substituiert sein kann durch C_1 — C_6 -Alkyl, Nitro, Cyano oder Halogen oder— für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das bis zu 4fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch C_1 — C_6 -Alkyl, C_1 — C_8 -Alkoxy, Hydroxy, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Phenyl oder durch eine Gruppe

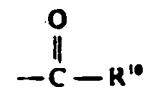
worin
 R⁴ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung haben
 R² — Wasserstoff bedeutet oder
 — für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatome steht, daß gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, durch eine Gruppe



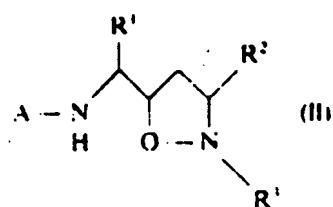
worin
 R⁴ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung haben
 — oder durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl daß seinerseits substituiert sein kann durch Hydroxy, Halogen, Nitro oder C₁—C₆-Alkyl.
 — für gesättigtes oder ungesättigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht oder
 — für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, Cyano, Nitro, C₁—C₆-Alkyl, C₁—C₆-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₁—C₆-Alkylsulfonyl oder C₁—C₆-Alkoxy carbonyl
 R¹ und R⁴ gleich oder verschieden sind und
 — für Wasserstoff stehen oder
 — für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatome stehen, das gegebenenfalls substituiert ist durch Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Heteroaryl oder Phenyl, das seinerseits substituiert sein kann durch Nitro, Cyano, Halogen, C₁—C₆-Alkyl, C₁—C₆-Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy oder
 — für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen stehen oder
 — Adamantyl bedeuten oder
 — für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls substituiert ist durch Hydroxy, Cyano, Nitro, C₁—C₆-Alkyl, C₁—C₆-Alkoxy, Carboxy, C₁—C₆-Alkoxy carbonyl, Phenyl, Phenylsulfonyl, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy oder
 — für Formyl oder C₁—C₆-Acyl stehen oder
 — für eine Gruppe der Formel



stehen, worin
 m — für eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 steht
 R⁶ — die oben angegebene Bedeutung hat und
 Y — für eine Aminoschutzgruppe steht oder
 — für einen Rest der Formel



worin
 R¹⁰ — für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Aryl oder Heteroaryl substituiert ist sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher
A, R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben

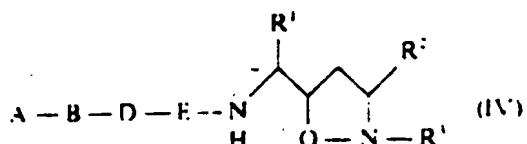
entweder

[A] zunächst die Schutzgruppe A abspaltet und in einem 2. Schritt mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



in welcher

A, B, D und E die oben angegebene Bedeutung haben
zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

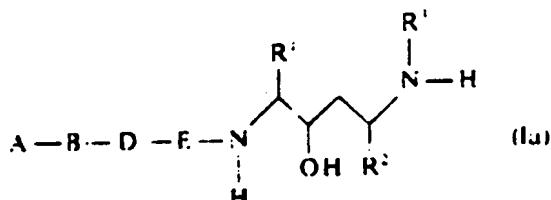


in welcher

A, B, D, E, R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben

umsetzt

anschließend durch Hydrogenolyse unter Öffnung des Rings zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



in welcher

A, B, D, E, R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben.

reduziert,

und im folgenden Schritt mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



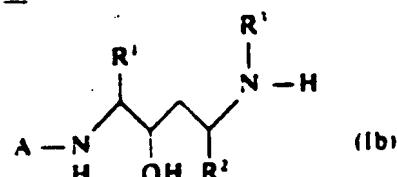
35

in welcher

R⁴ die oben angegebene Bedeutung hat umsetzt

oder indem man

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (II) zuerst zu den Aminoalkoholen der allgemeinen Formel (Ib)

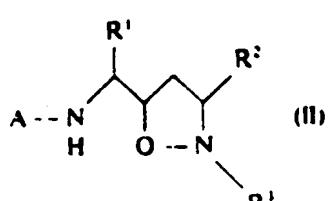


45

reduziert, anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V) umsetzt und das Peptidfragment der allgemeinen Formel (III) nach der oben angegebenen Methode einführt.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

55

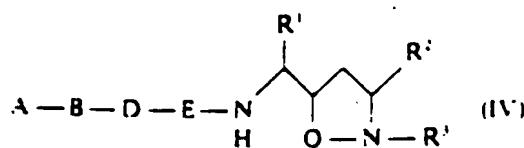


65

90084133

in welcher

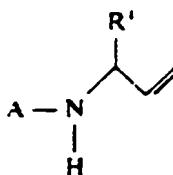
5 4. R¹, R² und R³ die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.
 6. Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



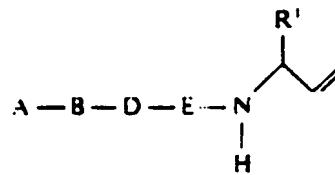
in welcher

15 7. A, B, D, E, R¹, R² und R³ die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (IV), dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) bzw. (VII)



25 (VI)

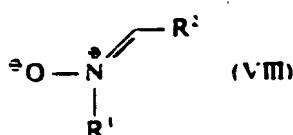


(VII)

in welcher

30 8. A, B, D, E und R¹ die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

8. in einer Cycloadditionsreaktion mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



in welcher

40 9. R² und R³ die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

9. umsetzt.

10. 8. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Verwendung bei der Bekämpfung von Erkrankungen.

9. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1.

10. 10. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 gegebenenfalls unter Verwendung von üblichen Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.

11. 11. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von kreislaufbeeinflussenden Arzneimitteln.

50

55

60

65